

Contribution à l'étude de l'action thérapeutique des agents chélateurs dans diverses surcharges métalliques et métalloïdiques

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 26 JUILLET 1957

PAR

LUCIEN BREUIL

Elève à l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Examineurs
de la Thèse**

MM. BOULET, professeur, *Président*

FOURCADE, professeur

MIROUZE, agrégé

MACABIES, Maître de Conférences, Agrégé.

Assesseurs.

IMPRIMERIE PAUL DEHAN
MONTPELLIER

1957

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 64

Contribution à l'étude de l'action thérapeutique des agents chélateurs dans diverses surcharges métalliques et métalloïdiques

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 26 JUILLET 1957

PAR

LUCIEN BREUIL

Elève à l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Examineurs
de la Thèse**

MM. BOULET, professeur, *Président*

FOURCADE, professeur

MIROUZE, agrégé

MACABIES, Maître de Conférences, Agrégé.

Assesseurs.

IMPRIMERIE PAUL DEHAN
MONTPELLIER

1957



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs honoraires

MM. VILLARD, L. RIMBAUD, BOUDET,
EUZIÈRE, *doyen honoraire*, J. DELMAS, MARGAROT, PECH, BAUMEL.

Professeurs

Chaires

Anatomie	MM. LAUX.
Histologie	TURCHINI, <i>assesseur</i> .
Physiologie	HÉDON.
Physiologie appliquée	LOUBATIÈRES.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	BÉNÉZECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale ..	CAZAL.
Microbiologie et virologie	CARRÈRE.
Hist. naturelle méd., parasitol. et méd. exotique ..	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGÈS.
Thérapeutique et clinique des maladies infectieuses ..	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BERT.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	FOURCADE.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale ..	LAPEYRIE.
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales ..	MOURGUE-MOLINES.
Pathologie et clinique propédeutique médicales	PUECH.
Clinique médicale	GIRAUD, <i>doyen</i> .
.....	BOULET.
Clinique chirurgicale	LAPEYRE.
.....	AÏMES.
Clinique obstétricale	CADERAS DE KERLEAL.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	LAFON.
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge	CHAPTAL.
Clinique de dermatologie et syphiligraphie	P. RIMBAUD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique urologique	TRUC.
Clinique gynécologique	ROUX.
Clinique ophtalmologique	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale ..	TERRACOL.
Clinique pneumo-phthisiologique	VIDAL.
Clinique rhumatologique	SERRE.
Carcinologie	LAMARQUE.
Electro-radiologie	BÉTOULIÈRES.

Professorat à titre personnel

Histologie	GRANEL.
------------------	---------

Professeurs sans chaire

Pathologie médicale	BOUCOMONT.
---------------------------	------------

Maîtres de conférences agrégés et agrégés en exercice

MM.	MM.
Anatomie..... GUERRIER,	Chirurgie..... JOYEUX, <i>agr.</i>
..... <i>m. de c. agr.</i>	 NÈGRE, <i>agr.</i>
Physiologie..... MACABIES <i>m. de c. agr.</i>	 ROMIEU, <i>m. de c. agr.</i>
Bactériologie..... ROUX, <i>m. de c. agr.</i>	 MARCHAL, <i>agr.</i>
Parasitologie..... RIOUX, <i>m. de c. agr.</i>	Obstétrique
Pathol. experim..... PASSOUANT, <i>m. de c. agr.</i>	Pédiatrie et
Médecine..... BALMÈS,	puériculture..... JEAN, <i>agr.</i>
..... BERTRAND,	Ophthalmologie
..... LATOUR, <i>m. de c. agr.</i>	Neuro-chirurgie..... GROS, <i>agr.</i>
..... MIROUZE, <i>agr.</i>	

Chargé de cours à titre permanent

Obstétrique	COLL DE CARRERA, <i>agrégé libre.</i>
-------------------	--

Enseignements complémentaires

Des conférences annexes régulières renforcent l'enseignement de base de ces diverses disciplines. D'autres assurent des enseignements complémentaires (embryologie, sérologie, chirurgie de la tuberculose, clinique gastro-entérologique, cardiologie, médecine exotique, anesthésiologie, odonto-stomatologie, médecine du travail, biologie de l'éducation physique, etc...).

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE, A MON BEAU-PÈRE

En témoignage de reconnaissance
pour tous les sacrifices qu'ils se sont
imposés.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

L. B.

A NOTRE MAITRE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BOULET,
Professeur de Clinique médicale

En remerciement pour cette dernière année de travail dans son Service, où nous avons beaucoup appris.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude et de notre respectueuse estime.

L. B.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FOURCADE,
Professeur de Médecine légale et de Médecine sociale

Il nous a fait le grand honneur
d'être notre juge. Qu'il veuille bien
trouver ici l'expression de nos hom-
mages très respectueux.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. MIROUZE,
Agrégré

En remerciement pour avoir bien
voulu nous confier le sujet de ce
travail. Qu'il trouve ici le témoignage
de notre gratitude pour son ensei-
gnement au cours de cette dernière
année d'étude.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. MACABIES,
Maître de conférences, Agrégé

Il a bien voulu être notre juge.
Nous l'assurons de notre profonde
reconnaissance.

L. B.

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX
DE MONTPELLIER

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX
DE LYON

A NOS MAITRES
DE L'HOPITAL MILITAIRE DESGENETTES

A NOS SUPÉRIEURS HIÉRARCHIQUES
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT ESCOURROU

A TOUS MES CAMARADES
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

L. B.

INTRODUCTION

A première vue, il peut paraître aisé de débarrasser l'organisme d'un corps chimique qui s'y trouve en excès soit par suite d'un excès d'apport, comme dans les intoxications, soit par suite d'un trouble dans le métabolisme de ce corps, comme dans les surcharges. Il suffit, semble-t-il, d'administrer au malade un autre corps chimique pour lequel le premier a une grande affinité, c'est-à-dire un antidote, de sorte que cet antidote, en étant éliminé, entraîne avec lui le corps indésirable.

En fait, la thérapeutique des intoxications et surcharges de l'organisme n'est pas aussi simple que cela, soit que l'antidote ne possède pas une efficacité suffisante, soit que lui-même ne soit pas entièrement dépourvu de toxicité, soit encore qu'il élimine bien le produit toxique, mais sous une forme telle qu'il s'ensuit des accidents graves dus au brusque passage dans le sang du toxique qui était jusqu'alors emprisonné dans les tissus, soit enfin qu'on ne connaisse pas d'antidote au toxique considéré. C'est ainsi par exemple que l'utilisation du BAL dans le saturnisme chronique, si elle constituait un progrès appréciable par rapport aux moyens thérapeutiques antérieurs, ne s'était pas avéré un traitement idéal de cette intoxication, sa mise en œuvre pouvant être cause d'accidents graves par libération brutale de plomb dans le sang, ce qui impose l'emploi de

doses faibles, limitant par là-même l'efficacité du traitement. De même pour lutter contre les hémochromatoses ne disposait-on que de traitements symptomatiques qui non seulement ne guérissaient pas le malade, mais ne camouflaient l'évolution des symptômes que grâce à leur intensification progressive. Dans ces dernières affections, le traitement par BAL avait cependant constitué un grand progrès en permettant le premier essai de thérapeutique pathogénique. Quoi qu'il en soit, rares étaient les intoxications ou surcharges pour lesquels on disposait d'un antidote réellement efficace et atoxique.

Or, depuis quelques années, de nombreuses publications, d'abord américaines, puis de tous pays, ont attiré l'attention sur une nouvelle méthode thérapeutique de diverses intoxications et surcharges de l'organisme : la Chélation. Nouvelle méthode, disons-nous ; en effet, plus que l'utilisation de nouvelles drogues venant s'ajouter à celles déjà utilisées dans le traitement du saturnisme et autres intoxications, l'avènement des agents chélateurs permet l'application d'un nouveau mode de traitement, ces produits agissant d'une manière très différente de ceux employés jusqu'alors. Il s'ensuit, comme nous le verrons, une efficacité et une tolérance bien meilleures, dans le traitement du saturnisme en particulier. De plus, l'application de la Chélation constitue avec celle du BAL un véritable traitement pathogénique des hémochromatoses.

C'est en effet principalement dans ces deux affections : saturnisme chronique et hémochromatoses, que nous avons pu, dans le Service de notre Maître, M. le Professeur P. BOULET, étudier les effets des agents chélateurs, sous la direction de M. le Professeur agrégé J. MIROUZE, qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse. Mais le champ d'action sera certainement beaucoup plus étendu, les chélateurs ayant déjà été utilisés avec succès dans nom-

bre d'autres intoxications et surcharges. Nous-même, dans le Service de M. le Professeur P. BOULET, avons pu étudier leurs effets chez un sujet présentant un syndrome des buveurs de lait.

Après un bref rappel de l'historique des travaux se rapportant à cette question, et une étude sommaire des propriétés chimiques de ces agents thérapeutiques, nous indiquerons les résultats obtenus, en essayant de préciser leur mode d'action, dans :

- le saturnisme chronique ;
- les hémochromatoses ;
- le syndrome des buveurs de lait.

Puis nous passerons rapidement en revue les indications encore à l'étude avant de conclure sur l'avenir que nous prévoyons aux agents chélateurs.

CHAPITRE PREMIER

Historique des essais thérapeutiques et des travaux expérimentaux

Utilisés depuis 1936 dans l'industrie chimique et alimentaire, les agents chélateurs ne sont entrés dans le domaine médical qu'en 1952 avec BESSMAN (5) qui le premier les utilisa dans le traitement du saturnisme. Ses résultats furent confirmés d'abord aux Etats-Unis par BELKNAP (3) en 1952, FOREMAN (13) et SIDBURY (59) en 1953, chez l'adulte ; KARPINSKI (21) en 1953, BYERS et MALOOF (8) en 1954, chez l'enfant ; ensuite en Angleterre par GILS et Coll. (17) en 1955, en France enfin en 1956 par PERRAULT et Coll. (40 à 43) et ALBAHARY (1).

En 1953, SNELL (60) et VAUGHAN (66) montrèrent que les chélateurs forment des complexes stables avec les produits de scission nucléaire et les utilisent en application externe pour décontaminer les téguments et par voie générale pour débarrasser le squelette des poussières radio-actives qui s'y sont fixées. VAUGHAN observe de plus que chez des lapins auxquels du radio-yttrium a été administré, la fixation de celui-ci était beaucoup plus faible et l'élimination beaucoup plus forte chez les animaux

protégés par l'injection d'un agent chélateur que chez les animaux témoins non protégés.

En 1954, MILLAR (32) montre que l'injection de chélateurs à des rats intoxiqués par le zinc augmente l'excrétion urinaire de ce métal.

FOREMAN (12 et 14) les utilise avec succès dans les intoxications par le plutonium, redoutable corps radio-actif.

En 1955, MALOOF (26) observe des effets intéressants de ces produits en application locale dans le traitement des ulcères chroniques cutanés.

POST (47) observe qu'ils empêchent le développement de polyglobulies secondaires aux intoxications par le cobalt.

BIZZI (6) constate leur rôle de protection contre les effets toxiques du cuivre chez les rats.

KLEIN et HARRIS (22) mettent à profit leur avidité de calcium pour les administrer dans un cas de sclérodémie.

PERRY et SCHROEDER (44) les utilisent dans les états d'hypercholestérolémie.

En 1956, MERVILLE (30-31) constate, après administration d'un chélateur à des cobayes, une diminution notable de la teneur en chrome de la plupart des viscères des cobayes témoins.

KOSAI (24) montre, chez des rats intoxiqués par le manganèse, que les chélateurs entraînent une élimination urinaire de 64 % du manganèse absorbé. Cette élimination, quoiqu'indéniable, est moins rapide chez l'homme, d'après MAYNARD (29). Cependant PENALVER (39) obtient un excellent résultat dans un cas d'intoxication par le manganèse avec troubles mentaux, troubles de la parole et troubles de la démarche.

FRIBERG (16), SCUDIER (58) et ODESCALCHI (36) constatent qu'après administration d'une dose mortelle de cadmium à des lapins, les lésions sont plus

lentes à apparaître et restent moins graves chez les animaux protégés par une injection d'un agent chélateur.

En France, la publication de LANGERON (25) relate le premier essai de traitement du diabète bronzé par les chélateurs, tandis qu'AUVERT (2) obtient avec ceux-ci des résultats encourageants dans le traitement des lithiases urinaires.

Ainsi on voit par ce résumé de l'historique des travaux expérimentaux et des diverses applications thérapeutiques, combien est déjà vaste le champ d'action des agents chélateurs bien que leur utilisation médicale soit récente. Cette constatation permet d'espérer que ce champ d'action s'étendra encore à la suite des recherches expérimentales futures.

CHAPITRE II

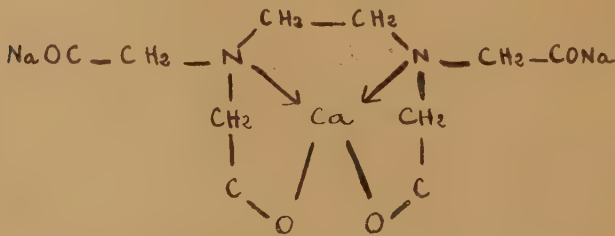
Étude Chimique

Les agents chélateurs (du grec $\chi\lambda\eta\eta$ = pince) appelés encore « complexons » sont des composés de synthèse possédant la propriété de se combiner avec des cations bi ou trivalents pour former des complexes stables et solubles dans l'eau, ceci grâce à la présence dans leur molécule d'atomes d'azote capables de donner des électrons à ces cations, leur permettant ainsi de compléter leur structure atomique. Il se forme un composé de structure en anneau dans lequel l'ion est lié de façon spécifique aux autres atomes constituant l'anneau. Cet ion perd ainsi ses propriétés ioniques et, par suite, ses propriétés physico-chimiques, effet dont nous verrons ultérieurement les conséquences sur le plan thérapeutique. C'est ce mode d'action qui fait toute la nouveauté de cette méthode thérapeutique.

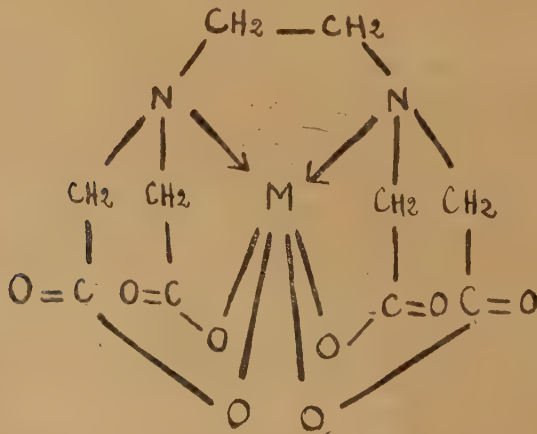
Les chélateurs sont des sels de l'acide éthylène diamino-tétra-acétique ou E.D.T.A., qui est lui-même un acide polyaminé, synthétique, chimiquement inerte, très faiblement soluble dans l'eau et les solvants organiques. Par contre, il est soluble dans les acides minéraux dilués et forme avec les métaux alcalins des sels dont la solubilité augmente au fur et à

mesure de la neutralisation des radicaux acides. Cette propriété de former des sels avec les alcalins est d'ailleurs utilisée pour le dosage du calcium.

Les radicaux acides étant au nombre de quatre, il existe des sels mono, di, tri et tétrasodiques de l'EDTA qui sont tous des agents chélateurs. Le sel disodique est le complexon III ou versène. L'un des plus étudiés est le sel tétrasodique ou Trilon B qui, très soluble dans l'eau, forme facilement des complexes stables avec certains métaux lourds, dont le plomb, mais il se combine également avec les ions calcium de l'organisme. C'est pourquoi, afin d'éviter les risques d'hypocalcémie, l'utilisation du composé calcique du sel disodique de l'EDTA a été préconisé. C'est le Calcitétracémate disodique ou Calcium Disodium de Versène, dont voici la formule :



Et voici la formule d'un composé dans lequel le cation M est « chélaté » :



Le pouvoir de captation des agents chélateurs varie avec certains facteurs, en particulier il augmente avec le pH de la solution, alors qu'il varie en raison inverse de la température.

Mais le facteur d'activité qui nous intéresse le plus du point de vue de l'utilisation thérapeutique est constitué par le cation lui-même à chélater. L'affinité des divers cations pour les chélateurs n'est en effet pas la même pour tous et varie, en particulier avec la valence. On peut établir ainsi une échelle d'affinité pour les complexons en partant du cation le plus facilement chélaté pour arriver au plus résistant :

Fe +++, Cr +++, Ni ++, Cu ++, Pb ++,
Zn ++, Cd ++, Co ++, Fe ++, Mn ++, Ca ++,
Mg ++, Sr ++, Ba ++, Li +, Na +.

Ces différences d'affinité nous expliquent pourquoi le tétracémate disodique, bien que combiné au calcium, fixe cependant le plomb, celui-ci ayant pour l'EDTA une affinité plus grande que le calcium et déplaçant ce dernier de sa combinaison avec l'EDTA pour se substituer à lui.

D'autre part, la captation d'un cation par un chélateur dépend également de la présence dans l'organisme d'autres substances susceptibles de se combiner avec lui et d'entrer ainsi en compétition avec le chélateur. C'est ainsi que certaines protéines sont de véritables chélateurs, l'exemple le plus net en étant l'hémoglobine.

Enfin, les chélates formés, étant solubles dans l'eau, sont rapidement éliminés ; l'étude du Ca EDTA marqué au C 14 montre une excrétion de 60-70 % dans les deux heures, de 90-95 % dans les six heures et de 95-99 % au delà de vingt-quatre heures (FOREMAN).

Cette brève étude chimique nous autorise donc à formuler trois conclusions intéressantes du point de vue thérapeutique :

1° Les cations chélatés, ayant perdu leurs propriétés ioniques, ne possèdent plus aucune propriété physico-chimique.

2° Pour éviter les risques d'hypocalcémie, les complexons calciques devront être utilisés de préférence aux complexons non calciques, du moins lorsque ce n'est pas le calcium précisément que l'on désire éliminer de l'organisme.

3° Enfin, l'élimination étant rapide, la perfusion intra-veineuse sera plus efficace que la simple injection intra-veineuse.

CHAPITRE III

Les chélateurs dans le saturnisme chronique

Posologie.

Chez tous les malades que nous avons suivis dans le Service de notre Maître, M. le Professeur P. BOULET, et qui ont été soumis au traitement par les complexons, ceux-ci ont été utilisés en perfusion intra-veineuse lente de trois heures de durée, comprenant chacune une ampoule de 10 cm³ diluée dans 250 cm³ de sérum glucosé isotonique, et ceci deux fois par jour, par séries, soit de quatre perfusions en deux jours, séparées par trois ou quatre jours de repos, soit de huit perfusions en quatre jours.

Les urines étaient recueillies tous les jours à midi de sorte que les urines correspondant à une perfusion donnée sont comprises en partie dans celles du jour même, mais surtout dans celles du lendemain ou, ce qui revient au même, les urines d'un jour donné, deuxième jour de perfusion par exemple, correspondent en partie aux urines émises au début du deuxième jour de perfusion, mais surtout à celles émises à la suite du premier jour de perfusion. Cette précision était utile pour une interprétation plus juste,

par les résultats des dosages urinaires, des effets des complexons sur l'élimination urinaire du corps considéré.

Nous présenterons d'abord les observations des malades traités, puis nous analyserons les résultats obtenus, sur le plan biologique et sur le plan clinique.

OBSERVATION N° 1 :

M. M... F..., cultivateur, âgé de 65 ans, entre dans le Service le 19 juillet 1956.

Depuis dix ans, ce malade se plaint de crises douloureuses, à type de striction, accompagnées de vomissements et de constipation. Ces crises surviennent une à deux fois par an, durent quelques heures et sont suivies d'asthénie.

Les deux dernières crises, qui ont motivé l'hospitalisation, ont eu lieu le 14 et le 18 juillet et ont eu un déroulement identique : crise douloureuse à 9 heures du matin, s'accompagnant d'une hausse tensionnelle à 24. Le soir, après la crise, la tension était retombée à 14.

A l'entrée, on constate un abdomen souple, indolore, sans hépato-splénomégalie. Il n'y a pas de signe de Giordano.

L'examen cardio-vasculaire permet de noter :

- cœur régulier ; souffle systolique de base,
- pouls à 80 ; T. A. à 11/7,
- artères pédieuses et tibiales postérieures bien perçues.

Du point de vue neurologique :

- légère hypotonie,
- motricité normale,
- aréflexie achilléenne bilatérale et rotulienne gauche,
- sensibilité superficielle normale,
- sensibilité profonde très perturbée : hypoesthésie musculaire, anesthésie ostéo-tendineuse, sensibilité testiculaire conservée,
- pas de signes pyramidaux,
- pupilles égales et régulières, ne réagissant pas à la lumière, pas de signe de Romberg, mais petite instabilité au Romberg sensibilisé.

L'examen des muqueuses montre un liseré rouge vin des gencives et de nombreuses taches pigmentées bleuâtres à la face interne des joues.

Les examens complémentaires à l'entrée nous apportent les renseignements suivants :

Sang :

globules rouges : 5.300.000,
globules blancs : 5.800,
azotémie : 0,45 g./l.,
glycémie : 1,09 g./l.,
cholestérol : 2,75 g./l.,
protides totaux : 89,2 g./l.,
lipides : 16,5 g./l.,
vitesse de sédimentation : 20-24,
BW : ++++,
plombémie : 1,8 mg./l. ;

Urines :

albumine : 0,10 g./l.,
glucose : 0,
17 CS : 5 mg./24 heures,
11 OCS : 2,34 mg./24 heures,
plomburie : 0,06 mg./l.,
absence d'uroporphyrines.

La radiographie ne montre ni calcifications ni images pathologiques de la région surrénale. On note seulement un banal athérome de l'aorte abdominale.

En résumé, le malade présente :

- une hypertension artérielle paroxystique,
- des crises douloureuses abdominales,
- un tabès,
- une plombémie très élevée.

Les divers examens (rétro-pneumo-péritoine, test à la régitine) n'ayant pas mis en évidence de surrénalome hypertensif, les crises douloureuses abdominales pouvaient être considérées soit comme des crises gastriques du tabès, soit comme des coliques de plomb. L'importance de l'hypertension critique, la constipation, l'asthénie post-critique et surtout le taux très élevé de la plombémie à l'entrée, après la dernière crise, incitaient à admettre plutôt la seconde hypothèse. De toute manière le saturnisme était indéniable.

C'est pourquoi après une cure antisiphylitique de cyanurépénicilline, un traitement par EDTA calcique fut entrepris le 17 août. Le malade reçut deux séries de quatre perfusions séparées par quatre jours de repos. Le dernier jour de perfusion on note une hausse tensionnelle à 26. Les jours suivants la vérification pluriquotidienne de la TA permet de noter des élévations à 24, 25, 27.

Le malade sort du Service le 29 août et revient le 23 septembre car, alors qu'il allait bien mais n'avait pas repris son

travail, il fit les vendanges et des crises douloureuses identiques aux précédentes réapparurent. A l'entrée :

- disparition de tous les symptômes critiques depuis la veille,
- on note les mêmes signes qu'au premier séjour, l'atteinte de la sensibilité profonde étant cependant plus marquée puisque l'anesthésie est totale : musculaire, testiculaire et ostéo-tendineuse,

- la TA est à 22/11, alors que le malade n'accuse plus aucun malaise.

Le malade sort et reviendra plus tard pour une nouvelle cure de complexon. Celle-ci est mise en train le 18 et poursuivie les 19 et 20 décembre. A sa sortie le malade se déclare très amélioré bien que son hypertension persiste.

OBSERVATION N° 2 :

M^{me} R... J..., 56 ans, employée d'usine, entrée dans le Service le 24 septembre 1956, a travaillé de mai 1952 à juillet 1954 dans une usine d'armements, où elle était employée dans l'atelier des bouchons allumeurs de grenade, qui sont en plomb. Elle y respirait en permanence des poussières de plomb. De septembre 1954 à juillet 1955, elle travaille dans une autre usine du même genre où elle ne manipule pas de plomb.

A partir du printemps 1955, la malade accuse des troubles digestifs faits de coliques abdominales vespérales, d'anorexie et de constipation. De plus, elle se plaint de crampes musculaires des quatre membres, surtout de la main gauche, qui prend une attitude en griffe passagère, d'asthénie, de troubles des phanères : déchaussement des dents, chute des cheveux, striation verticale des ongles, coloration bleu du bord des gencives. Son dentiste remarque un liseré de Burton et son médecin, consulté, l'adresse à l'hôpital de Nîmes en juillet 1955.

On y constate :

- des coliques très douloureuses péri-ombilicales à irradiation dorsale,
- des vomissements fécaloïdes,
- une constipation opiniâtre de 15 jours suivie de débâcle diarrhéique,
- une hypertension passagère à 21,
- un liseré de Burton,
- une anémie hypochrome avec nombreuses hématies ponctuées,
- une hyperplombémie non chiffrée.

Le diagnostic de coliques de plomb par intoxication saturnine professionnelle est porté. Elle est traitée par acécoline, calcium... et rentre chez elle, où elle suit pendant un an un traitement à base de vitamine B 12, nicotinamide. Elle n'a plus de coliques, mais reste constipée et présente de plus : une anorexie, des vomissements, des régurgitations post-prandiales, une hypersialorrhée. Un transit gastro-duodéal montre alors une hernie diaphragmatique. La malade accuse enfin des crampes musculaires, des paresthésies des extrémités, des sueurs, des bouffées de chaleur, de la dyspnée d'effort et une grande asthénie lui interdisant toute activité.

Des contrôles humoraux apportent les renseignements suivants :

- anémie à 3.200.000 hématies, avec nombreuses hématies ponctuées,
- azotémie à 0,60 g./l. en mai 1956 ; 0,84 en juillet ; 0,56 en août ; 0,71 en septembre,
- plombémie : 1,84 mg./l.

Son médecin l'adresse alors à M. le Professeur J. FOURCADE, qui la fait hospitaliser dans le Service.

Elle présente depuis quelques jours des accès fébriles vespéraux avec frissons et sueurs, elle est pâle, mais non amaigrée, ménopausée depuis 1951. A l'examen :

- souffle systolique mésocardiaque intermittent,
- pouls à 80 ; T.A. : 13/6,
- dyspnée permanente,
- abdomen souple, indolore ; pas d'hépatosplénomégalie,
- réflexes achilléens polycinétiques,
- clonus épuisable du pied droit.

Le reste de l'examen est normal.

Examens complémentaires :

Sang :

- 3.800.000 globules rouges,
- 15 hématies ponctuées pour 1000 hématies (il y en aura 6 pour 100 leucocytes quinze jours plus tard),
- plombémie : 0,41 mg./l. (0,86 mg./l. dix jours plus tard),
- azotémie : 0,60 g./l.,
- vitesse de sédimentation : 25-40 ;

Urines :

- pas de coproporphyrines,
- l'épreuve de Volhard montre une souplesse rénale parfaite.

La malade a donc présenté un saturnisme indéniable, mais celui-ci n'était pas évolutif à l'entrée dans le Service, où la plupart des symptômes pouvaient être rapportés à la hernie diaphragmatique et à la ménopause. Cependant, en accord avec M. le Professeur FOURCADE, une cure de complexon a été entreprise afin d'éliminer le plomb endogène fixé dans les tissus et les os, qui aurait pu être à l'origine des manifestations chroniques constatées. La malade sort du Service huit jours après une série de huit perfusions en quatre jours.

OBSERVATION N° 3 :

M. G... F..., 54 ans, typographe depuis l'âge de 14 ans, entre dans le Service le 7 avril 1957.

Il a présenté à 21 ans des coliques de plomb, sans autres manifestations depuis. Depuis un mois, il se plaint de douleurs à l'effort dans le membre supérieur gauche (bras et avant-bras), de fourmillements continus de l'auriculaire et de l'annulaire gauches. Il n'accuse ni amaigrissement ni asthénie.

T.A. : 18/9.

Examen neurologique sans particularité, sauf une aréflexie achilléenne bilatérale ; en particulier il n'y a pas de troubles sensitifs aux membres inférieurs.

Le reste de l'examen est normal.

Examens complémentaires :

Sang :

globules rouges : 5.500.000,

globules blancs : 7.400,

électrophorèse normale,

azotémie : 0,40 g./l.,

glycémie : 1,04 g./l.,

cholestérol : 2,50 g./l.,

plombémie : 1,814 mg./l.,

BW : +++ ;

Urines :

pas d'uroporphyrines,

plomburie : 0,37 mg./l.

En résumé, les troubles présentés par le malade pouvaient être interprétés comme des signes de début d'une polyneuropathie saturnine, étant donnés la profession du malade, ses antécédents de coliques de plomb et sa plombémie très élevée. Une série de six perfusions d'EDTA calcique en trois jours fut donc instituée,

ANALYSE DES EFFETS DU TRAITEMENT

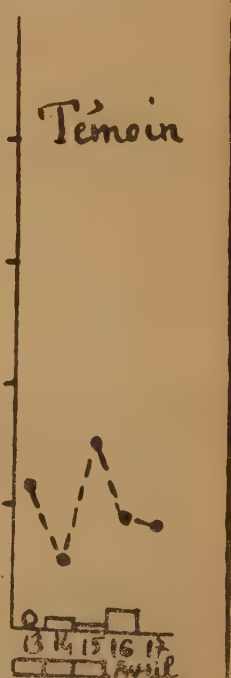
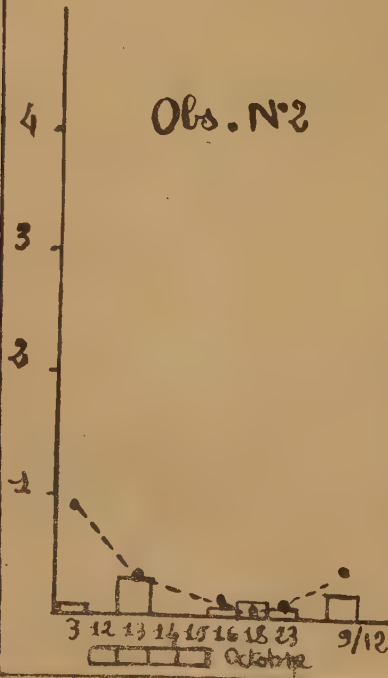
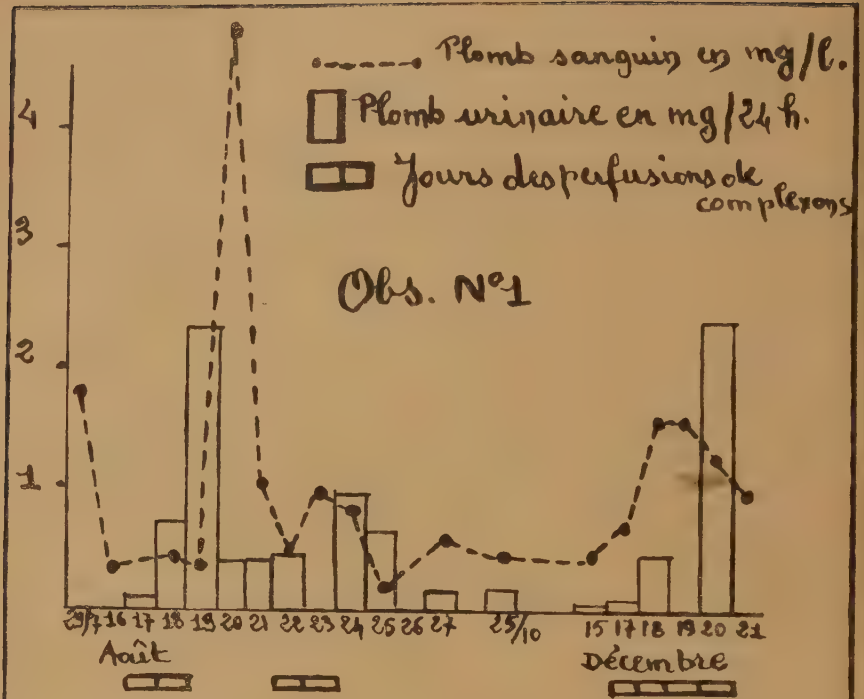
Effets sur la plomburie. (cf. Tableau I).

L'élimination urinaire du plomb a été très nettement augmentée dans la première observation, puisqu'étant de 0,041 mg. au départ, elle passe à 0,684 mg. le premier jour et 2,335 mg. le deuxième jour de la cure, pour diminuer ensuite et remonter lors de la deuxième série à 0,933 le deuxième jour, puis diminuer à nouveau pour reprendre à un taux élevé lors de la deuxième cure, trois mois plus tard : 0,471 mg. et 2,305 mg. le troisième jour.

De même dans la troisième observation : la plomburie passe de 0,37 mg. à 3,09 mg. le premier jour. Cependant elle ne se maintient pas à un taux aussi élevé et retombe immédiatement à 0,378 mg. puis 0,034 mg.

Par contre, dans la deuxième observation, si la plomburie, très faible au départ (0,03 mg/l.) a été décuplée, passant à 0,269 mg. le premier jour et 0,33 deux jours après la fin du traitement, elle ne s'est pas élevée à un chiffre aussi haut que dans les deux autres observations. Mais il faut remarquer que, comme nous l'avons dit plus haut, le saturnisme de cette malade n'était plus évolutif et que les symptômes dont elle se plaignait pouvaient être rattachés à d'autres causes, si bien qu'il est permis de penser que l'organisme de cette malade renfermait beaucoup moins de plomb que celui des deux autres malades.

Il semble donc que l'on puisse conclure à la grande efficacité des complexons sur l'élimination urinaire du plomb, une grande quantité en ayant été excrétée immédiatement après leur injection. Et nous verrons plus loin que la baisse de cette élimination les jours suivants, en particulier dans la troisième observation, peut s'interpréter par une élimination qui continue, plus faible sans doute, mais de façon prolongée.



Effets sur la plombémie.

La plombémie, par contre, n'a pas été diminuée, bien au contraire, puisque partant de 0,336 mg/l. dans la première observation, elle atteint 0,400 à la première série de complexon, pour présenter un clocher à 4,760 mg. deux jours après la série ; 1,08 mg. le lendemain, 0,980 mg. à la deuxième série.

De même dans la troisième observation la plombémie, déjà élevée au départ (1,814 mg/l.), s'abaisse le premier jour, pour remonter rapidement à 3,13 mg. et demeurer élevée tout en baissant légèrement à 3,088 puis 2,880 mg.

Ce n'est que dans la deuxième observation que nous notons une diminution de la plombémie, de 0,86 mg/l. au départ à 0,296 le lendemain de la première perfusion ; 0,072 après la fin du traitement. Elles oscille bien ensuite entre 0,231 - 0,036 et finalement 0,320 mg/l. à un contrôle effectué deux mois plus tard, mais ces chiffres peuvent être considérés comme normaux.

Ainsi dans nos deux observations de saturnisme évolutif nous observons une hausse de la plombémie, mais ce fait, loin d'être un signe d'inefficacité des chélateurs, doit être interprété en leur faveur.

Ce qui compte en effet dans le saturnisme chronique n'est pas tellement le taux sanguin du plomb que la quantité qui en est fixée dans les viscères, le squelette en particulier. Et l'on sait que les accidents paroxystiques sont dus à une brusque décharge de ce métal dans le torrent circulatoire à partir des tissus et que tout le danger du saturnisme chronique réside dans cette fixation du plomb par les tissus. Le fait que la plombémie augmente lors du traitement par les chélateurs montre que le plomb est arraché aux tissus pour passer dans le sang et être finalement éliminé. Cette constatation semble être en désaccord avec l'observation de PERRAULT

(40), qui note une chute instantanée de la plombémie après administration d'EDTA, mais ajoute : « Il semble fréquent que le chiffre de plomb, revenu à la normale à la fin de la première cure, montre cependant une très forte excrétion de Pb lors de la seconde cure. Ceci suggérerait l'hypothèse de zones de dépôts de Pb dans l'organisme, que n'atteindrait pas la drogue, ou que le Pb serait stocké sous une forme non diffusible ». Nos observations semblent montrer au contraire que les chélateurs vont chercher le plomb jusqu'au sein des tissus sans qu'il soit besoin de le mobiliser par l'adjonction au traitement de parathormone, comme l'ont préconisé certains auteurs, sans obtenir d'ailleurs par cette méthode une élévation plus importante de la plomburie.

La baisse de la plombémie s'expliquerait ainsi, dans la deuxième observation, par une faible teneur en plomb des tissus, que laissaient déjà prévoir et la clinique et la faible élévation de la plomburie par les complexons ; ceux-ci, après avoir éliminé le plomb contenu dans le sang, ne pouvaient le remplacer que par une quantité de plomb prélevée dans les tissus, plus faible que la quantité éliminée, d'où la baisse de la plombémie.

Par conséquent, les complexons ont pour effet de mobiliser le plomb des tissus pour l'introduire dans le sang. Et nous nous apercevons alors du gros progrès que constitue l'utilisation des chélateurs par rapport aux méthodes thérapeutiques antérieures : ce passage du plomb des tissus vers le rein par l'intermédiaire du sang, s'opère sans aucun des accidents dont le déplombisme faisait jusqu'alors courir le risque. En particulier rien, le 20 août, dans la première observation, ne laissait supposer que le taux sanguin atteignait ce jour-là le chiffre extraordinaire de 4,760 mg/l. Il est certain que si l'on

avait obtenu un tel taux avec les anciennes méthodes de déplombisme, nous aurions assisté à une crise douloureuse avec une forte élévation tensionnelle. Pour s'en persuader il n'est que de remarquer que le 23 juillet, cinq jours après sa dernière crise, le malade présentait une plombémie de 1,80 mg/l. Même en admettant que la plombémie avait baissé depuis la fin de la crise, on peut penser que c'est un taux voisin de celui du 20 août, sinon inférieur, qui avait déclenché le dernier accident paroxystique.

De même, dans la troisième observation, aucun accident ne fut signalé malgré des taux sanguins voisins de 3 mg/l.

Si donc, cet important passage de plomb dans le sang a pu avoir lieu sans danger pour les malades, c'est que ces derniers étaient protégés contre la présence d'une quantité aussi considérable de plomb dans la circulation et qu'ils étaient insensibles aux effets toxiques de ce métal. Et pourquoi, sinon parce que le métal, grâce aux complexons, n'avait plus de propriétés toxiques ? Celles-ci, en effet, sont dues aux propriétés ioniques du plomb ; or, nous avons dit plus haut que la chélation enlevait au corps chélatés ces propriétés ioniques du fait même de leur mode d'action. Le plomb ne se trouve pas à l'état ionique dans le « chélate » puisque sa structure atomique se voit complétée par les électrons « prêtés » par les atomes d'azote, ce mécanisme étant la raison même de l'efficacité des chélateurs. Ayant perdu son caractère ionique, le plomb se trouve à l'état de corps chimique inerte dans le chélate formé et ne possède plus ni propriétés chimiques ni propriétés biologiques, et par conséquent plus de propriétés toxiques. L'efficacité des chélateurs est donc intimement liée à l'atotoxicité du chélate formé, le mécanisme d'action des complexons étant responsable à la fois de l'une et de l'autre.

Comment dès lors expliquer les hausses tensionnelles observées dans la période du 23 au 26 août chez notre premier malade, en même temps qu'une élévation de la plombémie à 0,9 mg/l. ?

Le taux sanguin du plomb ne suffit pas à lui seul à les justifier, puisqu'un taux cinq fois plus élevé trois jours avant n'avait pas été suivi d'hypertension. De plus, nous avons vu que le plomb chélaté était dépourvu de propriétés toxiques. Il faut donc admettre la présence dans le sang, pendant cette période, d'une certaine quantité de plomb ionisé. Mais alors, d'où provient-il ?

Faut-il penser que les poussées hypertensives étaient indépendantes du traitement et dues à un passage de plomb dans la circulation, non provoqué par la thérapeutique, ce qui signifierait que le malade, s'il n'avait pas été soumis à l'action des complexons, aurait fait une crise semblable aux précédentes. Dans cette hypothèse, le plomb libéré par une cause identique à celle de ses précédentes crises, n'aurait pu être fixé en totalité par les complexons, ceux-ci étant déjà saturés par le plomb qu'ils avaient enlevé aux tissus.

Faut-il penser au contraire que la thérapeutique est responsable des poussées, soit qu'une partie du plomb chélaté ait été déplacé par un cation à affinité plus grande pour le chélateur, soit que celui-ci, tout en arrachant une certaine quantité de métal aux tissus et en le complexant facilite également le départ d'une autre quantité de plomb, sans s'y attaquer directement, mais en rompant l'équilibre qui s'était établi dans la composition chimique des tissus ?

Nous penchons plutôt pour la première hypothèse, car nous pensons que dans la seconde le taux de plomb ionisé aurait été trop faible pour entraîner une hausse tensionnelle.

Quoi qu'il en soit, ces poussées ont été discrètes et n'ont pu être observées que grâce au contrôle

systématique et pluriquotidien de la tension artérielle, le malade n'accusant aucun malaise et ne se plaignant de rien. De même aucun accident ne fut noté chez le troisième malade malgré la forte augmentation de sa plombémie. On peut donc bien conclure à l'absence d'inconvénients amenés par le passage dans le sang, grâce aux complexons, de grandes quantités de plomb. Et c'est cette atoxicité du complexe formé qui fait le gros intérêt de cette méthode thérapeutique, plus que son efficacité, car si celle-ci est réelle, l'excrétion urinaire du plomb ne se chiffre jamais que par milligrammes. Ce n'est donc pas leur efficacité qui fait la supériorité des chélateurs sur le BAL. Par contre, ces composés s'avèrent beaucoup plus maniables que le BAL et rendent le traitement du saturnisme chronique beaucoup plus facile et beaucoup moins dangereux. C'est ce qui fait, sinon le caractère révolutionnaire, du moins la nouveauté très appréciable de cette méthode de traitement.

Reste à expliquer chez le dernier malade l'arrêt de l'excrétion du plomb le deuxième jour du traitement alors que la plombémie demeure très élevée. Or c'est bien du plomb chélaté et non du plomb ionisé qui persiste dans le sang, sinon on n'expliquerait pas l'absence d'accidents que devraient entraîner de tels taux de plomb dans le sang. Il faut donc admettre que les complexons, lorsqu'ils ont fixé du plomb, s'éliminent moins rapidement et ne disparaissent que progressivement de la circulation après une première poussée d'élimination très forte.

Signalons pour terminer que nous n'avons pas observé de forte excrétion urinaire de plomb chez un sujet témoin, employé aux chemins de fer, indemne de tout saturnisme clinique antérieur ou actuel. Et pourtant ce sujet, au reçu des résultats des dosages, s'est avéré avoir une plombémie élevée à 1,226 mg/l. avec une plomburie inexistante. Malgré cette plombémie, il est probable que ce sujet n'était pas por-

teur d'une surcharge de plomb. La plombémie s'est très peu élevée sous complexons (1,506 mg.) et la plomburie a été très faible (maximum : 0,238 mg/l.). Autant qu'on puisse en juger d'après ce « témoin », les complexons n'élèvent donc pas la plomburie, lorsque le plomb ne se trouve pas en surcharge. La différence est très nette, de toute façon, avec nos deux malades porteurs d'un saturnisme évolutif cliniquement.

Effets sur les signes cliniques.

Si des coliques de plomb sont réapparues après la première cure de complexons chez le premier malade, celui-ci s'est déclaré très amélioré à la fin de son deuxième séjour à l'hôpital et aucun accident n'a été signalé depuis. Cette réapparition des crises après le premier traitement ne doit pas nous étonner, les chélateurs n'ayant pu éliminer d'emblée la totalité du plomb fixé par l'organisme de ce malade ; et il est certain que de nouvelles séries de complexons seraient nécessaires pour arriver à ce résultat.

Lors du contrôle deux mois après le traitement chez la deuxième malade, celle-ci ne se plaignait que de ses troubles digestifs, plutôt exagérés d'ailleurs, mais que la hernie diaphragmatique suffisait à expliquer.

Enfin il est encore trop tôt pour juger de l'amélioration clinique éventuelle du troisième malade, le traitement étant par trop récent.

Conclusion.

En conclusion, les chélateurs apparaissent comme des détoxifiants d'avenir grâce à leur efficacité et surtout à leur excellente tolérance, « moins dangereux que le BAL, car le plomb arraché à ses combinaisons organiques est complexé en un sel inoffensif de Pb EDTA » (ALBAHARY [1]). On sait en effet combien

prudemment devait être appliqué le traitement par le BAL afin de ne pas entraîner un passage trop brusque et en trop grande quantité de plomb dans la circulation.

Et nous pouvions enfin nous demander avec ALBAHARY « s'il ne serait pas souhaitable d'étudier l'activité préventive du détoxifiant. Il est possible que des cures systématiques brèves et renouvelées (de l'ordre de 2 gr. par jour) de Ca EDTA soient capables de réduire notablement l'imprégnation d'un organisme trop exposé aux poussières de plomb malgré les améliorations apportées aux conditions du travail ». Dans ce cas-là, l'administration pourrait se faire *per os* puisque cette voie s'est avérée efficace à ALBAHARY chez un ouvrier atteint de saturnisme professionnel. Et c'est dans cette utilisation que les chélateurs s'avéreront sans doute le plus efficace. En effet, l'élimination urinaire du plomb ne se chiffrant que par milligrammes, leur utilisation dans un but curatif devrait être très prolongée pour prétendre éliminer la majeure partie du plomb fixé dans l'organisme, tandis qu'une minime quantité suffira pour empêcher cette fixation de plomb et éviter l'installation d'un saturnisme chronique.

Nous disposons donc avec les chélateurs, en matière de saturnisme, d'une thérapeutique entièrement nouvelle par son efficacité et, surtout, par son mode d'action, son absence de toxicité et ses possibilités d'utilisation préventive.

CHAPITRE IV

Les chélateurs dans les surcharges ferriques

Le fer occupant une bonne place parmi les corps susceptibles d'être fixés par les chélateurs, il était logique d'essayer ces derniers dans le traitement des hémochromatoses, en particulier de l'hémochromatose idiopathique, contre laquelle on ne disposait d'aucun traitement spécifique et qui se terminait par la mort à brève échéance lorsque le diabète était apparu. De même, pouvait-on penser que la chélation constituerait un bon moyen de débarrasser l'organisme de son excès de fer dans les hémochromatoses post-transfusionnelles et les hémochromatoses, plus rares, consécutives aux cirrhoses éthyliques.

Nous présenterons deux observations d'hémochromatoses idiopathiques et une observation d'hémochromatose après cirrhose éthylique traitées par les chélateurs, recueillies toutes trois dans le service de notre Maître, M. le Professeur P. BOULET :

OBSERVATION N° 1 :

M. S... M..., 37 ans, entre dans le Service le 15 octobre 1955. Il présente une mélanodermie depuis l'enfance, un diabète révélé trois mois auparavant à la suite d'une consultation

pour asthénie et amaigrissement, enfin une hépatomégalia importante. Il était traité depuis par insuline-retard et suivait un régime approximatif.

Ce malade a présenté la veille de son entrée dans le Service une douleur brutale de l'hypochondre droit qui a augmenté depuis. L'examen montrait une matité inférieure de l'abdomen et au toucher rectal un Douglas tendu et douloureux. Transféré en chirurgie, il y est opéré de « péritonite primitive » et revient le 24 octobre.

A l'examen on note :

- pigmentation diffuse, surtout des régions découvertes,
- pas de taches jugales,
- peu de barbe,
- dépilliation axillaire, thoracique et des membres inférieurs,
- ichtyose,
- atrophie des testicules et de la verge,
- artère tibiale postérieure gauche non perçue.

Examens complémentaires :

Sang :

globules rouges : 5.500.000,
globules blancs : 14.000,
glycémie : 1,36 g./l.,
azotémie : 0,55 g./l. puis 0,35 g./l. rapidement,
réserve alcaline : 52 %,
Fer Sérique : 2,40 mg./l. ;

Urines :

glucose : 52,2 g./l.,
albumine : 0,30 g./l.,
présence d'acétone,
17 CS : 3,61 mg./24 heures,
11 OCS : 0,995 mg./24 heures,

Tests hépatiques :

Mac Lagan : 1,3 U,
Gros : 1,90 cc.,
Hanger : +++ ;

Ponction-biopsie du foie : cirrhose bronzée typique.

Malgré l'administration de 45 à 70 unités d'insuline, la glycosurie demeure très élevée et varie de façon importante d'un jour à l'autre, tantôt très faible, tantôt très forte : 50, 70 et même 106 grammes par jour. Le 26 octobre on déplore un accident hypoglycémique mettant en évidence le caractère instable de ce diabète. Le 13 janvier 1956 est mis en train un

traitement par BAL. La glycosurie demeure aussi importante et aussi variable jusqu'au 1^{er} juillet. A partir de cette date elle ne varie plus qu'entre 4 et 30 grammes avec une dose d'insuline de 77 U.

Il s'agissait donc d'une hémochromatose idiopathique typique avec diabète grave, instable et insulino-résistant. Le traitement par complexon calcique fut instauré le 23 juillet. Le malade allait bien, lorsqu'il présenta le 21 septembre une crise semblable à celle qui avait motivé l'hospitalisation et décéda dans le collapsus cardio-vasculaire. L'autopsie montra seulement la présence d'un peu de liquide dans la cavité péritonéale.)

OBSERVATION N° 2 :

M^{me} J... C..., 49 ans, entre pour la première fois dans le Service en juin 1954.

Un diabète fut récemment découvert chez elle à la suite d'un épisode grippal. La glycosurie était à 54 g. Un traitement par 20 unités d'insuline et régime qualitativement restrictif en glucides fut institué.

La glycémie vérifiée alors seulement était à 1,4 g./l. La malade a présenté récemment une acétonurie peu abondante et accuse un amaigrissement de 7 kgr. en un an. Elle signale de plus des infections faciles du rhino-pharynx et des bronches.

A l'entrée on note :

- abdomen souple, météorisé et sonore, sensible à la pression, surtout dans le flanc gauche,
- pas d'hépatosplénomégalie,
- pas de constipation,
- pas de polyurie ni polydypsie.
- poumons et appareil cardio-vasculaire sans particularités,
- pas d'anomalies endocriniennes ni neurologiques,
- prurit ano-vulvaire,
- poids : 38 kgr.,
- l'exploration digestive ne montre rien.

Après équilibration de son diabète, la malade sort du Service le 8 juillet, avec le traitement suivant :

- 27 unités d'insuline,
- 220 grammes d'hydrates de carbone.

La malade vient ensuite régulièrement à la Consultation de M. le Professeur agrégé J. MIROUZE. L'instabilité et l'insulino-résistance de son diabète nécessitent l'augmentation des doses d'insuline à 35, 40, 47 puis 53 unités en décembre.

En octobre on note pour la première fois :

- des adénopathies inguinales et axillaires,
- une mélanose de la face et des plis des mains avec quelques taches sur la muqueuse jugale.

Deuxième séjour dans le Service en janvier 1955. On note :

- amaigrissement de 3 kgr. depuis un mois,
- asthénie,
- état subfébrile le soir.

Tout ceci, malgré un traitement correctement suivi. Depuis dix jours : augmentation de la diurèse et de la soif, anorexie, pas de vomissements. A l'examen :

- T.A. : 11/5,
- teint brun, pigmentation diffuse du visage,
- taches pigmentaires de la région thoraco-abdominale,
- pas de pigmentation des muqueuses,
- pas d'hépatosplénomégalie,
- adénopathies,
- poids : 37 kgr.

La malade signale qu'elle a bu jusqu'à 21 ans de l'eau rouillée que préparait sa grand'mère en mettant des clous dans de l'eau.

Examens complémentaires :

- glycémie : 3,12 g./l.,
- glycosurie : ++,
- réserve alcaline : 42 %,
- fer sérique : 1,8 mg./l.,
- radiographie du crâne : selle turque petite et fermée,
- PBF : importante cirrhose annulaire ; stéatose hépatique modérée avec surcharge pigmentaire considérable.

Le traitement par BAL est mis en train en février. Les doses d'insuline doivent être progressivement augmentées à 120 puis 160 unités. On peut cependant les diminuer ultérieurement et à sa sortie du Service, en mars, la malade en reçoit 95 unités.

Une amélioration progressive est constatée aux consultations suivantes :

- Avril : bon état général ; poids : 41 kgr. ; doses d'insuline : 77 unités. La malade poursuit son traitement par BAL.
- Août : poids : 43,5 kgr. ; insuline : 50 unités ; Fer sérique : 3 mg./l.

- Décembre : poids : 45 kgr. ; insuline : 46 unités ; pas de glycosurie ; Fer sérique : 2,15 mg./l.
- Juin 1956 : poids : 45,7 kgr. ; peau de couleur normale ; Fer sérique : 1,95 mg./l.
- Le 10 décembre : 41 unités d'insuline ; glycémie : 0,82 g. ; glycosurie très légère. Pas d'amaigrissement. Pas d'asthénie.

L'hémochromatose ne semble plus évolutive, mais le fer sérique est à 1,68 mg./l. et la malade revient dans le Service pour être soumise au traitement par les complexons afin d'essayer de diminuer sa surcharge ferrique.

En résumé, cette malade présentait une hémochromatose typique avec diabète grave, instable, insulino-résistant, et s'accompagnant de dénutrition. Le traitement par BAL avait déjà permis d'enregistrer une atténuation de tous les signes et de diminuer les doses d'insuline.

OBSERVATION N° 3 :

M. R... R..., 45 ans, entre dans le Service le 22 avril 1955, se plaint d'asthénie, d'anorexie légère, d'amaigrissement de 3 kgr. depuis janvier et d'épistaxis récentes et abondantes.

Boit 1,5 litre de vin par jour et de nombreux apéritifs.

A l'examen :

- bon état général,
- œdème pré-tibial discret,
- pigmentation de la face, qui a toujours existé,
- le foie déborde de trois travers de doigts, est dur, non douloureux,
- pas d'ascite,
- hyperréflexivité diffuse, tremblements fins des extrémités,
- trémulation de la langue,
- T.A. : 13,5/6,5.

Examens complémentaires :

Sang :

globules rouges : 4.550.000,
globules blancs : 2.000,
plaquettes : 60.000,
prothrombine : 70 %,
azotémie : 0,30 g./l.,
glycémie : 1,23 g./l.,
BW : —

Electrophorèse du sérum :

baisse des albumines à 38,5 %,
hypergammaglobulinémie à 33 %.

Urines :

ni albumine, ni glucose.

Le diagnostic de cirrhose éthylique est porté et le malade est traité par extraits hépatiques, bévitine, bécozyme, vitamine B 12.

Il sort le 3 mai et revient le 6 juin sans avoir suivi de traitement et ayant continué à boire. Il se plaint d'amaigrissement, d'énervement facile et d'épistaxis.

Le bilan de l'hémostase montre une thrombocytopénie.

L'électrophorèse s'est normalisée :

albumines : 46 %,
γ globulines : 15 %.
Fer sérique : 2,3 mg./l.,
Glycémie : 1,12 g./l.

PBF : cirrhose annulaire et insulaire avec début de remaniement lobulaire. Mais pas de surcharge pigmentaire.

Il n'y a pas de signes diabétiques, sauf une glycosurie à 13,6 g./l. le 25 juillet, non retrouvée depuis. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée montre seulement une élévation de la glycémie à 1,62 g./l. en une heure, avec retour rapide à la normale et flèche d'hypoglycémie à 0,66 g. en trois heures.

Bien qu'il ne s'agisse donc pas ici d'une hémochromatose idiopathique, mais d'une surcharge ferrique consécutive à la cirrhose éthylique, un traitement par complexon calcique est institué le 21 août.

ANALYSE DES EFFETS DU TRAITEMENT

Effets sur l'élimination urinaire du fer.

(cf. Tableau II)

C'est à une augmentation considérable de la sidé-
rurie que nous assistons dans l'observation n° 1.

Qu'on en juge :

1^{re} série de complexons, premier jour : 13,2 mg.,
lendemain de la dernière perfusion : 17,8 mg.

- 2^{me} série : 12,3 mg.
3^{me} série : 13,46 mg.
4^{me} série : 15,75 et 10,4 mg.
5^{me} série : non dosé par suite d'incidents de dosages, mais deux jours après la série : 27,44 mg

Et nous ne citons que les chiffres les plus élevés, la sidérurie demeurant élevée entre les séries, variant entre 3 et 7 mg./jour.

Les deux séries suivantes ne s'accompagnent pas d'une élimination aussi spectaculaire, mais le taux se maintient entre 1,65 et 6,28 mg., donc supérieur à la normale. Lors de la dernière série enfin on note un taux de 14,4 mg.

Dans le deuxième observation, si l'élimination du fer n'est pas aussi considérable, elle est cependant indéniable puisque passant de 1,65 mg. avant traitement, elle passe à 2,55, 2,30 et 2,82 mg. Notons de plus que la malade avait suivi un long traitement par le BAL qui avait sans doute déjà éliminé une grande quantité de fer, bien que l'élimination urinaire n'ait pas été dosée au cours de ce traitement. Ceci pourrait expliquer la plus faible élimination que chez le malade précédent.

Grande efficacité également dans la troisième observation avec des taux de 7 et 28,22 mg. pendant le traitement puis de 7,8 mg. le lendemain de la dernière perfusion. Ensuite la sidérurie, tout en demeurant plus élevée qu'antérieurement, pendant deux jours, ne s'est pas accrue lors d'une deuxième série de complexon, peut-être parce qu'ici la surcharge ferrique était moins importante que chez les deux autres malades, s'étant établie récemment à la suite de la cirrhose.

De même, KLOTZ (23) rapporte une observation d'hémochromatose traitée par l'EDTA, dans laquelle le taux de fer urinaire, oscillant entre 0,8 et 1,4 mg.

avant le traitement, s'éleva à 2,4 et 2,7 mg. sous l'effet de la thérapeutique.

Enfin, nous n'avons pas observé une telle élévation de l'élimination du fer chez un sujet recevant des chélateurs dans le but de diminuer la surcharge calcique dont il était porteur et chez qui une hypersidérurie avait été évoquée pour expliquer une poussée d'anémie observée sous traitement. Certes, nous observons une élimination de 4,07 mg. après le traitement, mais comme avant le traitement celle-ci était de 3,08 cette forte élimination peut s'expliquer par l'importance de la diurèse, car la concentration ne dépassait jamais 1 mg/l. Enfin, remarquons que la sidérurie a été inexistante à deux reprises. Chez ce malade qui n'avait pas de surcharge ferrique, nous n'avons donc pas observé d'augmentation de la sidérurie contrairement aux malades porteurs d'hémochromatose.

Nous ne pouvons cependant pas considérer ce malade comme un témoin parfait, son fer étant peut-être protégé de l'élimination, comme nous le verrons plus loin, par le fait que les complexons fixaient le calcium en excès et ne pouvaient plus fixer d'autres corps.

Quoi qu'il en soit, nous pouvons conclure à la grande affinité du fer pour l'EDTA et à l'efficacité de celui-ci dans l'élimination urinaire du fer. Remarquons toutefois qu'ici encore, si l'augmentation de la sidérurie par rapport à ce qu'elle était avant le traitement est très importante, l'excrétion du fer demeure faible en valeur absolue puisque se chiffrant en milligrammes malgré son accroissement par les complexons. Et ainsi de longs traitements seraient certainement nécessaires pour éliminer de l'organisme tout le fer qu'il contient en excès.

Effets sur la sidérémie.

Dans nos deux observations d'hémochromatose typique, nous n'avons pas observé de baisse de la sidérémie, contrairement aux constatations de LANGERON (25) qui observe, avec un fer sérique à 2,84 mg. avant traitement, une chute à 2,35 mg. au bout de six heures, à 1,8 mg. le surlendemain de la fin d'un traitement de douze jours par l'EDTA calcique, à 1,75 mg. six jours après, la sidérémie étant à 1,96 mg. trois mois plus tard, donc à la limite supérieure de la normale.

Au contraire nous avons constaté :

— Chez le premier malade, avec une sidérémie qui de 2,40 mg. avant traitement par BAL était passée à 1,28 mg. après traitement, des taux variant de 1,58 mg. à 2,06, 1,99, 2,20 et un clocher extraordinaire à 13 mg. (chiffre vérifié) le premier jour de la deuxième série de complexon.

— Chez la deuxième malade, avec une sidérémie de départ de 1,71 mg., une élévation à 2,04 puis 1,90 mg.

Ces constatations rejoignent donc celle de KLOTZ et Coll. qui dans un cas d'hémochromatose avec une sidérémie à 2,5 mg., traitée par les complexons, observe lors de la deuxième cure des chiffres de 3, 3,52 et 4,96 mg.

Ce n'est que dans la troisième observation que nous observons une chute de la sidérémie de 1,36 à 1,06 mg., mais nous devons remarquer qu'elle était à 2,3 mg. deux mois et demi avant l'institution du traitement par complexon et qu'elle s'était abaissée à 1,36 mg., sans doute sous l'influence du traitement de la cirrhose, lequel avait amené une amélioration du fonctionnement hépatique. S'il en était ainsi, ce fait montrerait bien qu'ici le trouble du métabolisme du fer n'était pas congénital, mais acquis et déterminé par l'insuffisance hépatique causée par la cirrhose.

Peut-on d'après ces constatations essayer de préciser le mode d'action des agents chélateurs dans les surcharges ferriques ?

Pour ce faire, il nous faudrait connaître les détails du métabolisme du fer. Or beaucoup d'inconnues subsistent. Ce que l'on sait c'est que, contrairement aux autres éléments minéraux dont l'excès est éliminé par les urines et les matières fécales, le fer, lui, une fois absorbé au niveau de la muqueuse digestive, demeure en grande partie dans l'organisme, en particulier dans le foie et son excrétion est très faible.

L'absorption dépendrait de la synthèse d'une protéine, l'apoferritine, qui se combine avec le fer pour former la ferritine. Celle-ci cède le fer à une protéine du sérum, la sidérophiline, normalement saturée au tiers de sa capacité et qui le transporte aux différents organes, principalement au foie, où il est stocké sous forme de ferritine. Il existerait un équilibre entre fer ferritinique et fer sidérophilique.

L'hémochromatose serait due à une perturbation de l'absorption du fer, liée à une avidité exagérée des tissus pour le fer, la muqueuse intestinale continuant à absorber le fer malgré la saturation de l'organisme.

En définitive, étant données les connaissances actuelles sur le métabolisme martial, il semble que l'on puisse admettre le mécanisme suivant pour expliquer l'action des complexons :

1° L'EDTA fixe le fer lié à la sidérophiline dans le sérum et, n'étant pas réabsorbé par les tubuli rénaux, élimine définitivement ce fer de l'organisme. L'équilibre fer ferritinique-fer sidérophilique se trouvant rompu par la disparition du fer sidérophilique, le fer ferritinique est mobilisé de sa combinaison avec la ferritine et passe dans le sang pour se combiner avec la sidérophiline, remplacer ainsi le fer disparu et rétablir l'équilibre. Ce qui explique que la sidéremie ne baisse pas pendant le traitement.

2° L'EDTA doit fixer également directement le fer lié à la ferritine dans le sein des tissus, avant même qu'il passe à l'état de fer sidérophilique, faisant ainsi passer dans le sang, avant de l'éliminer, une certaine quantité de fer. Ce qui expliquerait l'augmentation, parfois considérable, de la sidérémie en cours de traitement.

Ce mécanisme explique également la baisse de la sidérémie dans la troisième observation, si l'on admet que, étant donnés l'étiologie et le peu d'ancienneté de la surcharge ferrique, les tissus ne devaient contenir qu'une faible quantité de fer, les chélateurs ne pouvant donc en soustraire aux tissus qu'une faible quantité, insuffisante pour remplacer celle enlevée au sang.

Ce ne sont là que des hypothèses que l'avenir confirmera ou infirmera en apportant à la fois de nouvelles précisions sur le métabolisme du fer et de nouvelles observations de l'influence des chélateurs sur les hémochromatoses.

Effets sur les signes cliniques.

Notons tout d'abord qu'aucun incident imputable aux complexons ne fut noté, l'absence de toxicité aux doses utilisées s'avérant parfaite.

L'effet sur le diabète n'est pas très démonstratif. Toutefois, nous avons vu que sous l'influence du BAL dans la deuxième observation, le diabète était devenu moins instable et moins insulino-résistant. Cette amélioration s'est maintenue pendant et après le traitement par complexon.

De même chez le premier malade, le diabète, au bout de six mois de traitement par le BAL, paraissait s'être relativement stabilisé tout en demeurant insulino-résistant. Cette relative stabilité s'est également maintenue sous complexons, sans que l'on note

cependant de nouvelle amélioration. Les doses d'insuline avaient été diminuées de 70 à 64 unités, mais cette réduction est trop peu importante pour devoir être retenue. Tout au plus nous permet-elle de nous demander si elle aurait pu s'accroître avec la prolongation du traitement, si le malade n'était pas décédé.

Nous ne devons pas nous étonner que le diabète n'ait pas été davantage amélioré, l'ancienneté de la dyscrasie qui en est responsable laissant soupçonner l'importance des dégâts anatomiques et fonctionnels du foie, du pancréas et de tous les viscères. En admettant même que les complexes soient capables d'éliminer tout le fer contenu en excès dans les organes, nous devons penser qu'une grande partie du parenchyme était irrémédiablement détruite, sans possibilité de récupération fonctionnelle. On peut donc espérer une amélioration du diabète grâce à un meilleur fonctionnement, sous l'influence de la décharge ferrique, des portions de parenchyme surchargées, mais non encore nécrosées, mais il ne faut pas s'attendre à une guérison du diabète.

C'est ainsi que KLOTZ signale dans son observation qu'à la fin du traitement le diabète reste aussi mal équilibré, tandis que LANGERON obtient, au contraire, des résultats cliniques satisfaisants : trois mois après le traitement son « malade est en excellent état général ; il a repris le travail et grossi de sept à huit kilos. La pigmentation cutanée a pratiquement disparu, sauf au niveau des mains et des avant-bras. Le volume du foie est absolument normal. La dose de 125 unités d'insuline par jour a été modifiée pour la première fois un mois et demi après la fin du traitement. Elle a été diminuée progressivement : le malade est actuellement équilibré avec 65 unités d'insuline et cette dose semble devoir être encore diminuée incessamment ».

Remarquons que KLOTZ a obtenu, comme dans nos observations, une hausse de la sidérémie, tandis que LANGERON constate une baisse de la sidérémie. Cette constatation, jointe à celle d'un effet nul sur le diabète dans le premier cas et d'une amélioration dans le second, paraît donc pouvoir s'interpréter par une teneur en fer des tissus plus faible chez le malade de LANGERON et par une nécrose moins importante des parenchymes intervenant dans le métabolisme glucidique. D'où l'intérêt qu'il y aurait à traiter l'hémochromatose à son début, alors que la surcharge ferrique n'est pas trop importante et n'a pas encore déterminé de dégénérescence cellulaire.

Quant à la mélanodermie, elle avait déjà disparu grâce au BAL chez la deuxième malade et persistait chez les deux autres, la surcharge ferrique n'en étant d'ailleurs peut-être pas responsable chez le troisième malade puisqu'elle était congénitale. Nous ne pouvons donc juger, d'après nos observations, de sa sensibilité aux complexons. Cependant LANGERON signale chez son malade une disparition presque complète de la pigmentation.

Enfin la vérification histologique post-mortem du foie du premier malade montrait une nette diminution de la surcharge ferrique par rapport à la PBF faite antérieurement à tout traitement.

Conclusion sur l'utilisation des chélateurs dans les hémochromatoses.

La chélation représente incontestablement un progrès dans la thérapeutique des hémochromatoses par rapport aux thérapeutiques antérieures. Les complexons permettent de diminuer la surcharge ferrique responsable des principaux symptômes de l'hémochromatose idiopathique et en permettent donc un traitement pathogénique.

Certes elle ne supprime pas les symptômes entièrement ; il faudrait pour cela non seulement éliminer tout le fer en excès dans l'organisme, mais encore régénérer les cellules détruites. On peut toutefois espérer que les symptômes qui font la gravité de la maladie s'arrêteront d'évoluer sous l'influence de ce traitement et même régresseront dans une certaine limite. Nous n'avons pas affaire encore à un traitement étiologique qui supprimerait la cause de la viciation du métabolisme martial, mais nous disposons d'un traitement pathogénique bien supérieur aux traitements symptomatiques dont nous devons nous contenter jusqu'alors et qui ne faisaient que camoufler les symptômes sans les empêcher de s'aggraver. Jusqu'à maintenant on ne freinait pas le diabète, mais, en augmentant les doses d'insuline à mesure de l'aggravation, on en supprimait les conséquences immédiates, mais le diabète continuait à s'aggraver. Avec le BAL d'abord, les complexons ensuite, nous voyons au contraire le diabète se stabiliser en même temps que la pigmentation diminue et que l'état général s'améliore.

Mais nous pensons que les chélateurs auront le plus d'efficacité dans un traitement précoce des hémochromatoses alors que les dégâts parenchymateux sont encore réparables et que la surcharge ferrique n'est pas trop importante, et même dans un traitement préventif chez des sujets présentant des antécédents héréditaires d'hémochromatose qui pourront être soumis aux complexons au moindre signe montrant une tendance diabétique, une insuffisance endocrinienne ou une symptomatologie fonctionnelle hépatique.

Dans les hémochromatoses exogènes, post-transfusionnelles, la chélation pourra constituer un véritable traitement étiologique en éliminant le fer qui ne se trouve en excès que par suite d'un excès d'apport.

Dans les hémochromatoses, plus rares, des cirrhoses éthyliques enfin, les complexons permettent également une élimination du fer en excès en attendant que le traitement de la cirrhose supprime dans la mesure du possible, si le foie n'est pas encore trop touché, le trouble du métabolisme martial, empêchant ainsi le renouvellement de la surcharge ferrique.

CHAPITRE V

Les chélateurs dans les surcharges calciques

En 1952, SPENCER (61) montre que l'injection parentérale rapide à l'homme d'un sel non calcique de l'EDTA détermine une chute importante de la calcémie. Par contre, les injections intra-veineuses lentes augmentent la calciurie sans modifier la calcémie. Ceci ne peut s'expliquer que par le remplacement du calcium disponible dans le sang, dès qu'il est complexé par l'EDTA, par du calcium ionisé prélevé sur les réserves de l'organisme dans le squelette en particulier, grâce aux mécanismes de régulation de la calcémie. Seul ce mécanisme explique que KLOTZ, dans le traitement de l'hémochromatose par les complexons ait observé une hypercalciurie sans hypocalcémie. Est-ce à dire que les perfusions lentes de sel non calcique de l'EDTA ne soient pas dangereuses dans le traitement des intoxications et surcharges justiciables du traitement par les complexons ? Certainement non, car si les accidents immédiats de tétanie ne semblent pas à craindre, il persiste des risques de déminéralisation du squelette, au moins dans les affections nécessitant une administration prolongée.

Mettant à profit cette capacité des chélateurs non calciques de fixer le calcium, certains auteurs les ont utilisés dans le traitement de certaines surcharges calciques.

C'est ainsi que KLEIN et HARRIS (22) ont publié l'observation d'une malade atteinte de sclérodermie avec sclérodactylie, dépôts calcaires péri-articulaires et impotence fonctionnelle presque totale. Après échec des anti-inflammatoires modernes, un traitement par l'EDTA disodique fut institué. Après une première série de perfusions quotidiennes pendant une semaine, le traitement fut poursuivi une semaine sur deux pendant deux mois. Pendant le traitement la malade fut mise à un régime contenant 1,2 grammes de calcium par jour. L'élimination urinaire, qui était avant le traitement de l'ordre de 165 mg. par jour, varia pendant le traitement entre 210 et 391 mg. Aucun signe d'hypocalcémie ne fut noté.

A la fin du traitement les auteurs notent un assouplissement très important de la peau, une amélioration considérable de la motilité articulaire avec récupération fonctionnelle, une diminution radiologiquement très nette des dépôts calcaires sous-cutanés et péri-articulaires. La biopsie montra également une importante régression des lésions histologiques.

Enfin RAYMOND (48) en Amérique et AUVERT (2) en France, ont utilisé l'affinité du calcium pour les chélateurs pour obtenir la dissolution de calculs rénaux, l'EDTA étant instillé en goutte à goutte, par une sonde placée dans le bassinet, instillation suivie d'un rinçage au sérum physiologique. Les auteurs signalent que l'irrigation est plus efficace si le rein est drainé par néphrostomie ou uretérostomie. Une étude bactériologique et biochimique des urines doit être effectuée bien que le produit soit bien toléré par les muqueuses pyélique et vésicale ainsi que par le rein. Les résultats paraissent encourageants à ces auteurs.

C'est dans le but d'obtenir une élimination urinaire de calcium qu'un traitement par chélateur non calcique fut institué chez le malade suivant dans le Service de notre Maître, M. le Professeur P. BOULET :

OBSERVATION

M. M... J..., 34 ans, entre dans le Service le 10 septembre 1955.

L'histoire de la maladie remonte à 1942, où le malade présente un ulcère duodéal pendant le STO. Le traitement médical n'ayant amené aucune amélioration, le malade subit en 1952 une gastro-entérostomie puis, devant la réapparition des douleurs, une gastrectomie subtotala en 1954, enfin, à la suite d'une nouvelle récurrence et d'une fistule duodénale externe, une dégastragastrectomie pour ulcus peptique en 1955. Malgré ce, des douleurs sans rythme, permanentes, calmées uniquement par absorption de Cal-Mag-Na, réapparaissent. Les examens pratiqués alors montrent une gastrite de la poche résiduelle et une dilatation de l'anse jéjunale avec reflux dans l'anse afférente. Une cure de sommeil de 28 jours n'entraîne pas d'amélioration, les douleurs réveillant le malade. Jusqu'en décembre 1956, le malade travaille, mais est asthénique et continue à souffrir.

De 1948 à 1957, le malade a bu environ quatre litres de lait par jour et a absorbé énormément de Cal-Mag-Na (environ 30 kgr.), absorbant ainsi de grandes quantités de calcium.

A l'entrée on constate :

- polyurie claire de 6 litres,
- soif importante,
- hypertension artérielle à 19/10, vertiges, céphalées,
- hyposystolie : dyspnée d'effort, œdèmes malléolaires vés-péraux,
- surcharge pondérale : le malade a grossi de 14 kgr en un ans, son poids passant de 78 à 92 kgr.
- pâleur, asthénie,
- démangeaisons diffuses le soir,
- lors d'une tentative de ponction on observe une dureté particulière du sternum.

Examens complémentaires :

Sang :

globules rouges : 3.300.000,

globules blancs : 10.000,

azotémie : 0,95 g./l.,

fer sérique : 1,28 mg./l.,

Urines :

albumine : 0,05 g./l.,

glucose : 0.

La radiographie gastro-duodénale montrait un ulcère peptique.

Les examens pratiqués (épreuves de Cates et Garrod, et de Carter et Robbins) ont permis de dégager la responsabilité de l'hypophyse postérieure dans l'existence de ce « diabète insipide ».

Le malade reçoit un traitement anti-ulcéreux, cependant que pour expliquer la néphrite chronique azotémique et hypertensive chez ce malade qui a absorbé beaucoup de calcium, une surcharge calcique est évoquée et un traitement par complexon non calcique est instauré en vue de réduire ce syndrome des buveurs de lait. Une première cure est effectuée du 16 au 19 avril, une deuxième du 26 au 30, une troisième enfin du 18 au 21 mai, les deux premières précédées immédiatement d'une cure de sommeil de six jours.

Avant le traitement l'élimination calcique était élevée, variant de 240 à 420 mg/j., mais la concentration urinaire était basse, ne dépassant pas 60 mg/l., car la diurèse variait entre 5 et 8 litres.

Lors de la première cure, nous n'avons noté aucune augmentation de la calciurie. Mais le calcium fut dosé précisément par les complexons et on pouvait penser que l'on ne dosait ainsi que le calcium ionisé et non le calcium déjà chélaté et que tout le calcium éventuellement éliminé par les chélateurs échappait aux dosages. C'est pourquoi à partir de la deuxième cure le calcium fut dosé par photométrie.

La lecture des chiffres obtenus lors de la deuxième cure semble montrer une élévation de l'excrétion urinaire, mais le dosage simultané par les complexons donne des chiffres plus faibles. Nous ne

pouvons donc comparer les résultats obtenus lors de la deuxième cure, par photométrie, à ceux obtenus antérieurement par les complexons.

Pendant la troisième cure, l'excrétion calcique journalière varie toujours dans les mêmes limites, mais les résultats des dosages photométriques montrent une concentration urinaire supérieure à celle indiquée par les dosages photométriques précédents : en effet, la diurèse, qui variait antérieurement entre 5 et 8 litres, s'était stabilisée aux environs de 5 litres pendant la deuxième cure, puis de 4 litres, enfin de 3,5 litres immédiatement avant la troisième cure. Cependant la concentration calcique urinaire demeurait dans les limites de la normale.

Ainsi les complexons ne paraissaient avoir aucune influence sur la calciurie. Pourtant, chez le sujet témoin, la calciurie passait de 200 mg/l. à 234 mg/l. après une seule perfusion d'EDTA non calcique.

Comment donc expliquer cette apparente inefficacité des complexons sur la calciurie de notre malade, en désaccord avec les résultats obtenus par d'autres auteurs et alors que, cliniquement, les chélateurs semblaient bien ne pas être inutiles puisqu'on observait après leur mise en œuvre une nette amélioration de l'état général avec baisse de l'azotémie et de l'hypertension artérielle ?

Remarquons tout d'abord que la calciurie journalière avant traitement était satisfaisante et même élevée, variant entre 240 et 420 mg. et que la diurèse variait entre 5 et 8 litres. La calciurie journalière continue à varier dans les mêmes limites lors des cures de complexons, mais la diurèse n'est que de 5 litres à la deuxième cure et de 3,5 litres à la troisième. La concentration était donc supérieure.

On peut alors se demander si la polyurie observée avant traitement n'était pas une réaction de défense contre la surcharge calcique et n'était pas destinée à diminuer celle-ci, la forte élimination quotidienne

de calcium n'étant pas alors la conséquence de la polyurie mais en étant la cause. Dans cette hypothèse le rein éliminait bien, avant traitement, une grande quantité de calcium, mais au prix d'un important effort de sécrétion. Et on peut penser que les complexons en chélatant le calcium l'ont ainsi fait passer dans une combinaison plus facilement éliminable par le rein, lui permettant ainsi d'accomplir un travail beaucoup moindre, ce qui expliquerait la diminution de la diurèse, pour une même élimination journalière. Ainsi, bien qu'apparemment les chélateurs n'aient eu dans cette observation aucune influence sur la calciurie, puisqu'ils ne l'ont pas accrue, auraient en fait assuré une forte élimination calcique, leur inefficacité apparente étant due au fait qu'avant leur intervention, le rein se chargeait parfaitement de l'élimination, mais au prix d'un effort qui, à la longue, l'aurait épuisé et qui se traduisait déjà, outre la polyurie, par la hausse de l'azotémie et de la tension artérielle. Et si la calciurie n'a pas été augmentée par les complexons, ce n'est pas parce que ceux-ci ont été inefficaces, mais parce qu'il n'y avait pas davantage de calcium à fixer et parce qu'auparavant le rein éliminait, grâce à un surcroît de travail, autant de calcium que les chélateurs pouvaient en fixer. Leur effet serait ainsi, chez notre malade, non une excrétion calcique accrue, puisqu'elle est suffisante, mais une suppression des conséquences, fâcheuses pour le parenchyme rénal, du maintien de cette excrétion. Car on peut penser que le rein n'aurait pu continuer de l'assurer que par une intensification progressive de sa sécrétion jusqu'au jour où, épuisé, il n'aurait plus été capable de sécréter, entraînant non seulement un arrêt de l'excrétion calcique, mais la mort par insuffisance rénale. La néphrite présentée par ce malade aurait donc été la conséquence de cet effort pour éliminer le calcium et traduirait la fatigue rénale consécutive.

Ainsi les chélateurs constitueraient un procédé d'élimination calcique ni plus ni moins efficace que celui utilisé par le rein, mais, à coup sûr, moins dangereux.

Cette interprétation paraît plausible si l'on tient compte de la détente clinique observée :

— L'azotémie qui avant traitement par complexons s'était abaissée de 1,30 g/l. à 0,50 g/l. après la première cure de sommeil, s'était stabilisée à ce chiffre pour descendre à 0,30 g. six jours après la deuxième cure de complexons et demeurer ensuite à ce chiffre.

— Pour la première fois, le malade se déclarait très amélioré, souffrant beaucoup moins, n'ayant plus ni vertiges ni céphalées ; sa tension artérielle était voisine de 12 alors qu'elle était à 19 à l'entrée.

— L'anémie se réparait grâce à des transfusions de 250 cm³ de sang.

Certes les cures de sommeil peuvent expliquer la baisse de l'hypertension, ainsi que la diminution des douleurs. Notons toutefois qu'une cure de sommeil antérieure de 28 jours n'avait pas été couronnée de succès.

De même les transfusions sanguines peuvent suffire à expliquer la réparation de l'anémie, mais il faut noter que si des transfusions antérieures avaient fait remonter le taux des hématies, celui-ci ne s'était pas maintenu alors que les transfusions faites sous complexons ont permis une remontée des globules rouges à un chiffre jamais atteint antérieurement et qui persiste. Faut-il admettre que l'hyposidérémie constatée chez ce malade était sous la dépendance de la néphrite ou simplement de l'augmentation de la diurèse entraînant une perte exagérée de fer, ce qui expliquerait que, la néphrite s'améliorant et la diurèse se réduisant, la sidérémie remonte, facilitant la régénération globulaire ? Il est encore trop tôt

pour conclure et il serait osé de rendre les complexons entièrement responsables de la détente clinique. Mais il nous paraît également osé d'admettre à la fois que tous les symptômes n'ont été améliorés que grâce aux cures de sommeil et que l'efficacité des complexons a été nulle sur l'élimination urinaire du calcium, ceux-ci ayant augmenté de 17 % la calciurie du sujet témoin et leur capacité de fixation du calcium étant connue.

Il nous semble donc que les chélateurs soient responsables en partie au moins, de l'amélioration clinique. Il sera nécessaire de poursuivre l'observation de ce malade encore en traitement et de suivre les effets des futures séries de complexons tant sur la calciurie que sur les divers symptômes qu'il présente afin de voir si sa néphrite continue de s'améliorer et si la concentration urinaire du calcium continue de s'accroître.

Terminons en signalant que nous n'avons observé ni signes tétaniques ni même de baisse de la calcémie, de même d'ailleurs que chez le sujet témoin, chez qui la baisse de la calcémie fut faible, ce qui n'est pas pour nous étonner étant donné ce que nous avons dit plus haut, les mécanismes de régulation permettant un remplacement rapide du calcium sanguin ionisé, à mesure de sa chélation.

Chez le témoin, la calcémie, qui était à 104 mg. avant perfusion, passait à 111 mg. 2 heures après, marquant le passage dans le sang de calcium de réserve, pour descendre à 93 mg. seize heures après, par suite de l'élimination urinaire.

Chez notre malade nous avons même observé, lors de la troisième cure, une hausse de la calcémie de 109 mg. à 126 mg. le premier jour et à 135 mg. le quatrième jour, ce qui semble bien confirmer l'efficacité des complexons dans cette observation. D'où

viendrait ce calcium supplémentaire, sinon des réserves de l'organisme, d'où il serait mobilisé pour remplacer le calcium ionisé, devenu inutilisable de par sa fixation par les complexons ?

En définitive, nous croyons que les complexons ont été efficaces chez ce malade malgré l'absence d'élévation de la calciurie, l'hypercalcémie observée montrant bien une mobilisation du calcium, l'amélioration clinique étant en faveur de leur efficacité, et la non-augmentation de la calciurie s'expliquant par le fait que les chélateurs ne font, dans cette observation, que se substituer en quelque sorte au travail rénal exagéré qui seul permettait, avant leur mise en œuvre, une calciurie journalière satisfaisante.

Conclusion.

Ainsi, bien qu'il soit nécessaire de poursuivre, d'une part, l'observation de ce dernier malade, d'autre part, l'expérimentation des chélateurs dans les diverses surcharges calciques, afin de conclure définitivement sur leur efficacité dans ces affections, il est dès maintenant permis d'espérer, à la lumière des résultats déjà acquis, que les surcharges calciques constitueront une des grandes indications des complexons.

CHAPITRE VI

Les autres utilisations des chélateurs en clinique

Utilisations thérapeutiques.

Comme nous l'avons vu dans notre historique, les chélateurs ont déjà été utilisés avec succès, outre le saturnisme, les surcharges ferriques et calciques, dans un certain nombre d'intoxications : par les produits de fission nucléaire, par le chrome, le manganèse, cependant **que** les travaux expérimentaux sur l'animal permettent d'espérer que ces agents seront actifs chez l'homme dans le traitement des intoxications par le zinc, le cobalt, le cuivre, le cadmium. Et on peut penser qu'ils trouveront des indications intéressantes également dans les intoxications par l'arsenic et le béryllium, rien ne s'y opposant du point de vue chimique.

D'autres utilisations sont encore à l'étude. Nous voulons parler des essais qui ont été effectués dans les états d'hypercoagulabilité sanguine et les états d'hypercholestérolémie.

On sait que les ions calcium sont nécessaires à la coagulation du sang. Les chélateurs, en fixant le calcium, lui enlevant son caractère ionique, l'addition d'EDTA non calcique au sang aboutit à une

suppression des ions calcium. S'ils ont ainsi pu être utilisés avec succès comme procédé de conservation du sang, on peut douter de leur efficacité clinique dans les états d'hypercoagulabilité puisque, comme nous l'avons vu, les ions calcium sont immédiatement remplacés, *in vivo*, dès leur disparition, par des ions calcium de réserve.

SCHROEDER (56) enfin propose une méthode pratique pour la réduction de l'hypercholestérolémie. Utilisant l'EDTA chez 20 sujets, en association avec un régime riche en acides gras non saturés et avec la pyridoxine, il observe :

- un taux de cholestérol sensiblement normal chez 9 patients ;
- une modification peu significative chez 3 patients ;
- une baisse de 29 % après trois mois, de 20 % après quatre mois chez les autres.

Cette action hypocholestérolémiante se produirait par blocage de la synthèse du cholestérol par suite de la chélation du chrome et du manganèse qui la favorisent normalement.

Cependant aucune amélioration de l'athérosclérose ou de l'hypertension artérielle ne fut notée, ce qui tend à prouver qu'effectivement l'hypercholestérolémie n'est pas la cause de l'athérome, mais n'est qu'un témoin de la dyscrasie qui en est responsable. Ces travaux permettent toutefois d'envisager la possibilité de l'utilisation des chélateurs dans les affections où l'hypercholestérolémie est en cause, dans la lithiase biliaire par exemple.

Dans les essais de thérapeutique anti-cholestérolémiante, des incidents furent néanmoins notés parmi lesquels des « réactions cutanéomuqueuses voisines de celles observées dans l'avitaminose B, coïncidant avec une excrétion urinaire de zinc très augmentée.

Ces réactions, inhabituelles lorsque l'EDTA est utilisé pour déplacer les métaux lourds, sont peut-être dues à la prédilection du chélateur pour le poison, protégeant alors les traces des métaux « essentiels » (PERRAULT [43]). Cette opinion se voit confirmée par l'absence d'augmentation de la sidérurie, déjà signalée, chez le malade soumis aux complexons non calciques, pour sa surcharge en calcium, que l'on peut expliquer par la protection du fer par « la prédilection du chélateur pour le poison », en l'occurrence le calcium. S'il en était ainsi ce serait une preuve de plus de l'efficacité des chélateurs dans cette observation : si le taux des « métaux essentiels » ne demeure intact, malgré les chélateurs, que lorsqu'il est protégé par la chélation d'un autre corps, l'absence d'élévation de la sidérurie dans cette observation ne peut s'expliquer que par la chélation du calcium par l'EDTA.

Ainsi, *in vivo*, un nouveau facteur d'activité viendrait se surajouter à ceux que nous avons signalés, *in vitro*, dans l'étude chimique, ce nouveau facteur étant le taux sanguin du cation, qui importerait davantage que l'affinité du cation pour le chélateur. Et c'est pourquoi malgré les différences d'affinité des cations pour les chélateurs, qui peuvent faire penser à l'impossibilité d'orienter la thérapeutique dans le sens voulu, nous pensons que les chélateurs seront efficaces dans la plupart des intoxications par les métaux et métalloïdes, du fait même que ceux-ci se trouvent en excès dans l'organisme.

Ce n'est là certes qu'une hypothèse qui demande à être contrôlée par des essais thérapeutiques dans d'autres intoxications.

Si elle se vérifiait, si vraiment les chélateurs s'attaquent seulement aux corps en excès en restant sans influence sur la teneur de l'organisme en cations essentiels qui s'y trouvent à un taux normal, donc sur la teneur en calcium, cette influence ne se faisant

sentir que chez le sujet normal dont le taux de calcium n'est pas protégé par l'excès d'un autre cation contre l'action des complexons, si donc cette hypothèse se vérifiait, il n'y aurait pas d'inconvénients à utiliser les complexons non calciques dans le traitement des intoxications par les métaux et par les métalloïdes autres que le calcium.

Cependant dans l'état actuel de nos connaissances sur le mode d'action des chélateurs, la prudence commande d'utiliser de préférence les complexons calciques dans les intoxications métalliques et les surcharges non calciques, afin d'éviter les risques à distance d'une élimination calcique, peut-être faible, mais prolongée, en attendant que de nouvelles observations disent si, oui ou non, les chélateurs non calciques sont dangereux.

Utilisation diagnostique.

Cette préférence pour les cations en excès permet d'envisager leur utilisation comme test diagnostic. Chez un sujet normal, nous l'avons vu, l'administration d'un chélateur n'est pas suivie d'une augmentation de la plomburie, alors que chez un sujet porteur de saturnisme chronique nous voyons celle-ci s'élever fortement. Ainsi chez un sujet présentant un syndrome fruste permettant de penser au saturnisme, une plomburie fortement accrue sous l'influence de l'EDTA permettrait de faire pencher le diagnostic en faveur du saturnisme.

De même les chélateurs pourraient permettre un diagnostic précoce d'hémochromatose, en déterminant une sidérurie massive chez un sujet présentant un des symptômes de cette affection ou ayant des antécédents ou des collatéraux porteurs de cette affection.

Enfin, de même que chez un sujet à tendance hypoglycémique, une faible dose d'insuline peut

entraîner un coma hypoglycémique, on peut penser que l'administration de complexon non calcique à un sujet à tendance hypocalcémique est susceptible de déclancher une crise de tétanie, ce qui faciliterait le diagnostic de crises d'étiologie douteuse.

C'est dans cette hypothèse qu'un test aux complexons a été pratiqué chez une malade entrée dans le Service de M. le Professeur P. BOULET, pour asthénie, anorexie, amaigrissement, douleurs abdominales, dyspnée d'effort, syndrome pré-menstruel fait de vertiges et céphalées, ayant présenté à 10 ans des crises de tremblement et montrant à l'examen une hyperréflexivité diffuse et un signe de Chvostek, la calcémie étant à 97 mg/l., mais la calciurie très élevée : 290 mg/l.

Une élévation de la calciurie fut bien notée, celle-ci passant de 200 mg/l. avant l'épreuve à 286 mg/l. au bout de huit heures et 265 mg. le lendemain. Mais on n'observa ni hypocalcémie ni signes tétaniques. Ceci ne vient pas à l'encontre de l'hypothèse précédente, mais prouve seulement une bonne régulation de la calcémie, et il serait intéressant de reprendre cette épreuve chez de nouveaux sujets, en pratiquant peut-être une injection plus rapide.

Conclusion

Nous disposons avec les agents chélateurs de puissants agents de détoxication dont l'efficacité est certaine dans le saturnisme, les hémochromatoses et de nombreuses autres surcharges et intoxications. Ces drogues sont d'autant plus intéressantes qu'elles semblent dépourvues de toute toxicité aux doses thérapeutiques.

Pour ces deux raisons nous pensons qu'elles tiendront une place de choix dans l'arsenal thérapeutique de la médecine de demain qui devra de moins en moins se contenter d'être une médecine curative pour devenir de plus en plus une médecine préventive. Leur utilisation sera très utile chez les ouvriers d'usine soumis à l'inhalation constante de poussières toxiques, chez les sujets suspects d'hémochromatose ou susceptibles d'en être atteints, chez les individus destinés à subir le contact de poussières radioactives, sans compter la découverte future de nouvelles indications.

« Mieux vaut prévenir que guérir », et si grâce aux complexes on peut déjà guérir certaines affections, il sera encore plus facile de les prévenir avec leur aide.

Bibliographie

1. ALBAHARY. — Un nouveau détoxiquant : le calcium disodium de versène. *Sem. Hôp. (Thérapeutique)*, 1956, 7, p. 597-599.
2. AUVERT J. — Utilisation des versènes dans le traitement des lithiases rénales, in : « Thérapeutique de la lithiase rénale » de A. Lafitte, *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, vol. II. Thérapeutique, p. 25-176.
3. BELKNAP E. L. and PERRY M. C. — Treatment of inorganic lead poisoning with edathamil calcium-disodium, *Arch. Ind. Hyg. and Occup. Med.*, 1954, 10, 6, p. 547.
4. BELL R. F., GILLILAND J. C., ROLAND J. R. and SULLIVAN B. R. — Effect of oral edathamil calcium-disodium on urinary and fecal lead excretion. Comparative excretory studies with intravenous therapy. *Arch. Ind. Health*, 1956, 13, 4, p. 366-371.
5. BESSMAN S. P., REID H. and RUBIN M. — *Med. Ann. Distr. Columbia*, 1953, 21, p. 312.
6. BIZZI L., GARATTINI S. e MOR C. — Protezione verso la tossicità acuta da rame mediante l'impiego di sostanze chelanti. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1955, 31, 7-8, p. 867-870.
7. BREININ Goodwin M. — Chelation of calcium with edathamil calcium-disodium in band keratopathy and corneal calcium affections. *A.M.A. Arch. Ophth.*, 1954, 52, 6, p. 846-851.
8. BYERS R. K. and MALOOF C. — Edathamil calcium-disodium (versenate) in treatment of lead poisoning in children. *Amer. J. Dis. Child.*, 1954, 87, 5, p. 559.

9. COTTER L.M. — Treatment of lead poisoning by chelation. *J.A.M.A.*, 1954, 155, 10, p. 906-908.
10. DUDLEY H.C. and GREENBERG J. — Influence of chelates on the metabolism of radio-yttrium. *J. Lab. Clin. Med.*, 1956, 47, 6, p. 891-897.
11. FILOMENI M., BEGANI R. — Esperienze di emodialisi su cani intossicati con biclorure di mercurio e trattati con calcio-etilendiamino-tetracetato bisodico. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1955, 31, 9/10, p. 1152-1154.
12. FOREMAN H. — Experimental administration of ethylenediamine tetraacetic acid in plutonium poisoning. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 1954, 10, p. 226-231.
13. FOREMAN H., HARDY H.L., SHIPMAN T.L. and BELKNAP E.L. — Use of calcium ethylenediamine tetraacetate in cases of lead intoxication. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 1953, 7, 2, p. 148-151.
14. FOREMAN H., TRUJILLO T.T., JOHNSON O. and FINNEGANG. — Ca EDTA and the excretion of plutonium. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1955, 83, 3, p. 339-342.
15. FOREMAN H. — Chelating agents. *Ind. Med. Surg.*, 1955, 24, 7, p. 287-292.
16. FRIBERG L. — Edathamil calcium-disodium in cadmium poisoning. *Arch. Ind. Health*, 1956, 13, 1, p. 18-23.
17. GILES H., McMOORE C.J. and STILL B.M. — Treatment of lead poisoning with calcium disodium versenate. *Lancet*, 1955, 268, 6856, p. 183-185.
18. HARVIER P. et PERRAULT M. — Calcitétracémate disodique (EDTA calcique) ; traitement efficace de l'intoxication saturnine, accidentelle ou professionnelle (la thérapeutique en 1956). *Revue du Praticien*, 1956, 6, 33, p. 3627-3632.
19. HEATH O.V.S. and CLARK J.E. — Chelating agents as plant growth substances. A possible clue to the mode of action of auxin. *Nature*, 1956, 177, 4520, p. 1118-1121.
20. HUTCHINS D.R. — Lead poisoning in cattle. *Austral. Veter. J.*, 1955, 31, 12, p. 317-319.
21. KARPINSKI, RIEDERS, GIRSCH. — *J. Ped.*, 42, 687, 1953.
22. KLEIN R. and HARRIS S.B. — Treatment of scleroderma, sclerodactylia and calcinosis by chelation (EDTA). *Am. J. Med.*, 1955, 19, 5, p. 798-807.

23. KLOTZ H.P., AVRIL J., PARIENTE R. et DREUX C. — Etude de l'élimination urinaire du fer par un chélateur dans une hémochromatose. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1956, 24/25, p. 724-727.
24. KOSAI M.F. and BOYLE A.J. — Ethylène diamine tetra-acetic acid in manganese poisoning of rats. A preliminary study. *Ind. Med. Surg.*, 1956, 25, 1, p. 1-3.
25. LANGERON L., PAGET M. et ROUTIER G. — Premier essai de traitement d'un diabète bronzé par les agents chélateurs. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1956, 27/28, p. 911-915.
26. MALOOF C.C. — Use of edathamil calcium in treatment of chrome ulcers of the skin. *Arch. Ind. Health*, 1955, 11, 2, p. 123-125.
27. MANVILLE I.A. and MOSER R. — The effect of the calcium chelate of disodium ethylene-diamine tetra-acetic acid on lead in the blood and urine of battery workers. *Arch. Ind. Health*, 1955, 12, 5, p. 528-538.
28. MARKUS A.C. and SPENCER A.C. — Treatment of chronic lead poisoning with calcium disodium versenate. *Brit. Med. J.*, 1955, 4944, p. 883-885.
29. MAYNARD S.L. — The influence of chelation on radio-manganese excretion in man and mouse. *J. Clin. Invest.*, 1956, 35, 8, p. 831-836.
30. MERVILLE R. et DEQUIDT J. — Contribution à l'étude de l'action détoxiquante de l'éthylène diamine tétracétate de calcium dans l'intoxication expérimentale par les chromates ; in « Hommage au Doyen René Fabre », 1956. Edit. Sedes, Paris, p. 269.
31. MERVILLE R., TUCHMANN H. et DEQUIDT J. — Action de l'éthylène diamino-tétracétate de Ca et Na dans le saturnisme expérimental. *Thérapie*, 1956, 11, 6, p. 1187-1189.
32. MILLAR M.J., FISCHER M.I., MAWSON C.A. and ELCOATE P.V. — Influence of ethylene diamine tetraacetic acid on the excretion of zinc by the rat. *Nature*, 1954, 174, 4436, p. 881.
33. MOSKOWITZ M. — Protection against *Clostridium perfringens* type A toxin by a metal-chelating compound. *Science*, 1956, 23, p. 1077-1078.
34. MOSKOWITZ M. — Metal chelates as therapeutic and detoxifying agents in gas gangrene. *J.A.M.A.*, 1956, 92, 4, p. 706-709.

35. NORDWOOD W.D., FUQUA P.A. and SCUDIER B.C. — Treatment of acute plutonium poisoning. *Ind. Med. Surg.*, 1956, 25, 3, p. 135-139.
36. ODESCALCHI C.P., SCUDIER U. — Alterazioni istologiche nell'intossicazione sperimentale da cadmio senza e dopo trattamento con Ca EDTA Na₂. *Med. Lav. Ital.*, 1956, 47, 2, p. 103-111.
37. OLTRAMARE M. — Intoxication saturnine professionnelle avec manifestations cérébrales et sanguines chez une ouvrière de poterie. *Praxis*, Berne, 1956, 45, 8, p. 173-178.
38. PAOLETTI C. — Quelques notions sur la biologie et la thérapeutique des radiations. *Rev. Méd. Nav.*, 1956, 11, 2, p. 123-128.
39. PENALVER R. — Manganese poisoning. *Ind. Med. Surg.*, 1956, 25, 4, p. 190.
40. PERRAULT M., TRUHAUT R. et KLOTZ B. — Traitement par un chélateur (EDTA calcique) d'un cas d'intoxication saturnine professionnelle récente. (Première observation française). Intérêt général de la méthode. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1956, 10/11, p. 262-269.
41. PERRAULT M., TRUHAUT R., KLOTZ B., BOUDÈNE, DREUX, CLAVEL, CHAIN. — Sur l'efficacité de l'EDTA calcique dans l'intoxication saturnine professionnelle. *Arch. Mal. Prof.*, 1956, 17, 5, 423-429.
42. PERRAULT M., CLAVEL B. et CHAIN F. — Intérêt actuel de la chélation en thérapeutique. *Thérapie*, 1956, 11, 4, p. 735-744.
43. PERRAULT M., CLAVEL B. et CHAIN F. — Chélation, thérapeutique d'avenir. *Sem. Hôp. (Thérapeutique)*, 1956, 8, p. 683-689.
44. PERRY H.M. and SCHROEDER H.A. — Depression of cholestérol levels in human plasma following ethylenediamine tetraacetate and hydralazine. *J. Chron. Dis.*, 1955, 2, 5, p. 520-533.
45. PLETSCHER A. — Zur Behandlung der Bleivergiftung mit calcium-äthylen-diamintetraacetat. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1955, 85, 6, p. 128-131.
46. POPOVICI A. — Experimental control of serum calcium levels «in vivo». *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1951, 79, p. 75.

47. POST J.T. — Prevention of cobalt-induced polycythemia in rats by calcium ethylene diamine tetraacetic acid. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1955, 90, 1, p. 245-246.
48. RAYMOND S. — Ethylene dinitrilotetraacetic acid as a solvent for urinary calculi. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1950, 74, p. 715.
49. RIEDERS F., DUNNINGTON W.C. and BREIGER H. — The efficacy of edathamil calcium disodium in the treatment of occupational lead poisoning. *Ind. Med. Surg.*, 1955, 24, 5, p. 195-202.
50. REINL W. — Prophylaxie du saturnisme par le Ca₂ EDTA. *Zentral. Arbeits. Arbets.*, 1956, 6, 1, p. 5.
51. REINL W. — Zur modernen Therapie der Bleivergiftung (ein Beitrag zur Behandlung mit calcium-dinatriumäthylendiamintetraessigsäure). *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, 1955, 13, 7, p. 721-734.
52. RODIER J. — Étude de l'action détoxiquante de l'EDTA de calcium dans l'intoxication expérimentale par le manganèse. *Arch. Mal. Prof.*, 1954, 15, 3, p. 210-223.
53. SALVINI M., SCUDIER U. — Sul trattamento dell'intossicazione da piombo tetraetile mediante iniezioni endovenose di Ca-estilendiaminotetracetato Na₂. *Med. Lav. Ital.*, 1955, 46, 10, p. 526-532.
54. SAPEIKA N. — Radiographic use of lead EDTA in man. *Brit. Med. J.*, 1955, 4932, p. 167-169.
55. SAUNDERS J.F., PRINCIOTTO J.V. and RUBIN M. — Effect of calcium disodium ethylenediamine tetraacetate on hypercholesterolemic rabbits. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1956, 92, 1, p. 29-31.
56. SCHROEDER H.A. — A practical method for the reduction of plasma cholesterol in man. *J. Chron. Dis.*, 1956, 4, 5, p. 461-468.
57. SCUDIER U. — Sull'azione antidotica del Ca EDTA Na₂ nell'intossicazione sperimentale da cadmio. *Med. Lav.*, 1955, 46, 10, p. 559-564.
58. SCUDIER U. e TINAZZI V. — Ricerche sperimentali sull'intossicazione da nichel e suo trattamento con Ca EDTA Na₂. *Med. Lav.*, 1956, 47, 3, p. 161-166.
59. SIDBURY J.B., BYNUM J.C. and FETZ L.L. — Effect of chelating agent on urinary lead excretion. Comparison of oral and intravenous administration. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1953, 82, 2, p. 226-228.

60. SNELL C. — Le rôle des séquestrants en décontamination radiologique (communication présentée au XIII^{me} Congrès international de Chimie pure et appliquée, Stockholm et Upsala, 1953).
61. SPENCER H. — Removal of calcium in man by EDTA. A metabolic study. *L. Clin. Invest.*, 1952, 31, p. 1023-1027.
62. TANIS A.L. — Lead poisoning in children. *Amer. J. Dis. Child.*, 1955, 89, 3, p. 325-331.
63. TEBROCK H.E. — Beryllium poisoning (beryllosis). X-ray manifestations and advances in treatment. *Amer. J. Surg.*, 1955, 90, 1, p. 120-121.
64. THIERS, COLLOMB, THÉVENON et PATET. — Emploi thérapeutique des agents chélateurs en dermatologie et médecine générale. *Lyon Médical*, 1957, 4, p. 93.
65. TURRIAN H., GRANDJEAN E., BATTIG K., TURRIAN V. — Die wirkung des calcium dinatriumsalzes der aethylen-diamintetraessigsäure auf die quecksilber. Intoxikation bei ratten. *Helv. Physiol. Pharmacol.*, 1956, 14, 1, p. 50-58.
66. VAUGHAN J.M. and TUTT M.L. — Use of ethylene diamine tetraacetic acid (versene) for removing fission products from the skeleton. *Lancet*, 1953, 6791, p. 856-859.
67. VIGLIANI E.C. et ZURLO N. — Essai de thérapeutique et de prévention du saturnisme avec le Ca EDTA. In «Hommage au Doyen René Fabre», 1956. Edit. Sedes, p. 445.
68. WADE J.F. and BURNUM J.F. — Treatment of acute and chronic lead poisoning with disodium calcium versenate. *Ann. Int. Med.*, 1955, 42, 2, p. 251-259.
69. WORMS R., ALBAHARY C. et SCHLUMBERGER H.G. — Saturnisme hydrique à Paris. *Presse Médicale*, 1957, 65, 9, p. 177-179.
70. ZEMBRANO A., NANGIERI A., SILVESTRONI A. — Eliminazione urinaria e fecale del piombo e comportamento della coproporfirinuria nell'intossicazione cronica sperimentale da piombo trattata con calcio EDTA. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1955, 31, 6, p. 611.

Table des matières

Introduction.	7
CHAPITRE PREMIER. — Historique des essais thérapeutiques et des travaux expérimentaux.	11
CHAPITRE II. — Etude chimique.	15
CHAPITRE III. — Les chélateurs dans le saturnisme chronique.	19
CHAPITRE IV. — Les chélateurs dans les surcharges ferriques.	35
CHAPITRE V. — Les chélateurs dans les surcharges calciques.	51
CHAPITRE VI. — Les autres utilisations des chélateurs en clinique.	61
Conclusion.	67
Bibliographie.	69

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

*Contribution à l'étude de l'action
thérapeutique des agents chélateurs
dans diverses surcharges métalliques
et métalloïdiques.*

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 15 juin 1957

P. BOULET.

Vu :

Montpellier, le 24 juin 1957

Le Doyen,

G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 25 juin 1957

Le Recteur.

J.-F. ANGELLOZ.

*La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises
dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme
propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni
improbation.*

